

«Астана Медицина Университеті» КеАҚ

ӘОЖ: 547.926:577.1:615.27

ХПК: А61К 31/00; С07J 71/00

Амангельдықызы Жұлдыз

**20 - ГИДРОКСИЭКДИЗОННЫҢ ЖАҢА КЕТОКСИМ
ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ АНТИОКСИДАНТТЫ ЖӘНЕ АНТИРАДИКАЛДЫ
БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ**

7М10104 – «Фармация»

Магистр академиялық дәрежесін алу үшін жоспарланған
диссертациялық жұмыс

Ғылыми жетекші: х.ғ.к., жалпы және биологиялық химия кафедрасының
доценті Зейнульдина Айжан Сайпиденова

Ғылыми кеңесші: х.ғ.д., профессор, академик ҚР ҰҒА Тулеуов Бораш
Игликович

Астана 2026 ж.

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	3
АНЫҚТАМАЛАР.....	4
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	5
КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР ТІЗІМІ.....	6
КІРІСПЕ	7
1. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ	11
1.1 Экдистероидтардың табиғи өсімдік көздері.....	11
1.2 Экдистероид және оның химиялық құрылымы, биологиялық қасиеттері және қолданылу салалары	15
1.3 Экдистероид құрамды субстанциялардың уыттылығы мен қауіпсіздігі ...	21
1.4 20-гидроксиэкдизонды алу, тазарту және оның сипаттамасы.....	22
1.5 Тотығу стрессі: теориясы мен механизмдері	24
1.6 Антиоксиданттардың жіктелуі және әсер ету механизмдері.....	27
1.7 Бос радикалдар және олардың ағзаға әсері.....	29
Бірінші бөлім бойынша қорытынды.....	32
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬДЫ БӨЛІМ. ЗЕРТТЕУ НЫСАНЫ МЕН ӘДІСТЕРІ.....	33
2.1 Зерттеу нысаны	33
2.2 20-гидроксиэкдизонның жаңа кетоксим туындыларын алу әдістері және олардың сипаттамалары.....	34
2.3 20-гидроксиэкдизонның және оның жаңа модификацияланған туындыларының антиоксидантты белсенділігін зерттеу	36
2.4 20-гидроксиэкдизонның және оның жаңа модификацияланған туындыларының антирадикалды қасиетін зерттеу	38
Екінші бөлім бойынша қорытынды.....	41
3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ТАЛДАНУЫ	42
3.1 <i>In vitro</i> жағдайында жүргізілген антиоксидантты және антирадикалды белсенділік зерттеулерінің нәтижелері.....	42
3.2 Химиялық құрылымның биологиялық белсенділікке әсері.....	48
3.3 Фармацевтика мен клиникалық тәжірибеде қолдану мүмкіндіктері	50
4 ҚОРЫТЫНДЫ	53
ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР:	55
ҚОСЫМШАЛАР	63

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Осы дипломдық жұмыста келесі нормативтік құжаттар пайдаланылды:
Тиісті фармацевтикалық практикаларды бекіту туралы Қазақстан

МЕМСТ 25336-82 Лабораториялық шыны ыдыстар мен қондырғылар.

Типтері, негізгі параметрлері мен өлшемдері.

МЕМСТ 7933-89Е Тұтыну тарасына арналған картон. Жалпы техникалық шарттар.

МЕМСТ 1770-74 Өлшеуіш лабораториялық шыны ыдыс. Цилиндрлер, мензуркалар, колбалар, пробиркалар және сынақ әдістері.

МЕМСТ 6709-72 Тазартылған су.

МЕМСТ 7.32 2017. Ғылыми-зерттеу туралы есеп. Дизайн құрылымы мен ережелері.

АНЫҚТАМАЛАР

Биологиялық белсенді зат (ББЗ) - тірі ағза қызметіне әсер ететін белсенді қосылыстар.

Қосымша заттар - негізгі әсері жоқ, бірақ өнімнің немесе дәрілік заттың қасиеттерін (тұрақтылық, дәм, түс, сақтау мерзімі) арттыру үшін қосылатын заттар.

Дәрілік заттар - ауруларды емдеу, алдын алу немесе диагностикалау мақсатында қолданылатын биологиялық белсенді заттар.

Антиоксидантты белсенділік - еркін радикалдарды бейтараптандырып, тотығу үдерістерін тежеу қабілеті.

Антирадикалды белсенділік - еркін радикалдармен тікелей әрекеттесіп, оларды залалсыздандыру қабілеті.

Химиялық модификация - заттың химиялық құрылымын өзгерту арқылы оның қасиеттерін (белсенділігі, тұрақтылығы, ерігіштігі) жақсарту үдерісі.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

АО	-	Антиоксиданттар
АОБ	-	Антиоксидантты белсенділік
АРБ	-	Антирадикалды белсенділік
АЖ	-	Антиоксидантты жүйе
ББЗ	-	Биологиялық белсенді зат
ҒӨХ АҚ	-	Ғылыми-өндірістік химиялық Акционерлік қоғам
ДНҚ	-	Дезоксирибонуклеин қышқылы
ЖҚХ	-	Жұқа қабатты хроматография
ЖТСХ	-	Жоғары тиімді сұйықтықтық Хроматография
ИҚ	-	Инфрақызыл спектроскопия
КЗ	-	Көмекші заттар
КСРО	-	Кеңестік Социалистік Республикалар Одағы
МЕМСТ	-	Мемлекеттік стандарт
НҚ	-	Нормативті құжат
ТХ	-	Технологиялық процесс
ФЭ	-	Фитоэкдистероидтар
ЯМР	-	Ядролық магниттік резонанс
г	-	грамм
л	-	литр
мг	-	миллиграмм
мин	-	минут
мл	-	миллилитр
ВНА	-	бутилгидроксианизол
DMSO	-	dimethyl sulfoxide
DPPH	-	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
FRAP	-	Ferric Reducing Antioxidant Power
20E	-	20-гидроксиэкдизон

КЕСТЕЛЕР МЕН СУРЕТТЕР ТІЗІМІ

Сурет 1	Экдистероидтардың жалпы құрылымдық формуласы
Сурет 2	Экдистеронның үшөлшемді кеңістіктік моделі
Сурет 3	20-гидроксиэкдизонның құрылымдық формуласы
Сурет 4	<i>Silene wolgensis</i> өсімдігі
Сурет 5	Жаңа модификацияланған кетоксим туындыларының құрылымдық формулалары: а-(IC-20E-βCD-оxу) , ә -(МК-20E-Na,GA-Оху), б -(20E-PVP-Оху)
Сурет 6	20-гидроксиэкдизон және оның кетоксим туындыларының антиоксидантты қасиеттерін анықтау әдісі
Сурет 7	20-гидроксиэкдизон және оның кетоксим туындыларының антирадикалды қасиеттерін анықтау әдісі
Сурет 8	20-гидроксиэкдизонның және оның туындыларының антиоксидантты белсенділігін аскорбин қышқылының эквиваленті бойынша салыстырмалы талдау. Зерттеуге енгізілген үлгілер: 20E; IC-20E-βCD-оxу (1); МК-20E-Na,GA-Оху (2); 20E-PVP-Оху (3); АҚ.
Сурет 9	20-гидроксиэкдизонның және оның туындыларының антирадикалды белсенділігін ВНА эквивалентінде салыстырмалы талдау. Зерттеуге енгізілген үлгілер: 20E; IC-20E-βCD-оxу (1); МК-20E-Na,GA-Оху (2); 20E-PVP-Оху (3); ВНА.
Сызба 1	Адам ағзасындағы бос радикалдардың түрлері
Сызба 2	Қалыпты жағдайда жүретін тотығу процестерінің үйлесімді балансы (а) және тотығу стрессі кезінде осы тепе-теңдіктің бұзылуы (б).
Кесте 1	Фитоэкдистероидтардың ашылу және зерттелу хронологиясы
Кесте 2	Өртүрлі экдистероидтар мен олардың туындыларының 4 концентрациядағы оптикалық тығыздығының (ААЕ/мл) өзгерісі. ААЕ – аскорбин қышқылы эквиваленттері (ААЕ)/мл
Кесте 3	Концентрацияларға байланысты антирадикалды белсенділік (%)

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі: Соңғы онжылдықтарда медицина мен фармацияда антиоксидантты және антирадикалды қосылыстарға қызығушылықтың айтарлықтай өсуі байқалды. Бос радикалдардың артық болуынан туындаған тотығу стрессі жүрек-қан тамырлары аурулары, қатерлі ісік, қант диабеті және нейродегенеративті бұзылулар сияқты көптеген созылмалы аурулардың дамуының негізгі себептерінің бірі ретінде танылды. Осыған байланысты жаңа тиімді антиоксиданттарды табу және зерттеу қазіргі ғылым үшін басымдыққа айналды.

Антиоксиданттар жасушаларды бос радикалдардың зақымдануынан қорғауда маңызды рөл атқарады. Олар ДНҚ, ақуыздар мен липидтердің тотығу зақымдануын болдырмайды. Бұл әсіресе денсаулықты сақтау және тотығу стрессімен байланысты әртүрлі аурулардың алдын алу үшін өте маңызды.

Серіктестік туралы Меморандум аясында «Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі базасында (Қарағанды қ.) ғылыми консультант, х.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі Тулеуов Б.И. жетекшілігімен *Silene L.* тұқымдасына жататын *Silene wolgensis* Hornem. Bess. ex Spreng (Еділ сылдыршөбі) өсімдігінің жерүсті бөлігінен 20-гидроксиэкдизон (20E) және оның туындылары синтезделіп алынды. Зерттеуде қолданылған өсімдік шикізаты 2025 жылы гүлдеу кезеңінде Қазақстан Республикасының Қарағанды облысы, Бұқар-Жырау ауданы, Қызылқайың ауылынан жиналды.

20-гидроксиэкдизон (20E) - өсімдіктер мен жәндіктерде кездесетін табиғи экдистероидтар тобына жататын биологиялық белсенді қосылыс. Ол анаболикалық, адаптогендік, антиоксидантты, иммуномодуляциялық, гипополидемиялық белсенділік көрсетеді. Сонымен қатар, 20E жараға қарсы, микробқа қарсы, нейропротекторлық, ревматизмге қарсы және метаболизмді реттеуші қасиеттерімен сипатталады. Құрылымы жағынан ол буынаяқтылардың түлеу гормондарының аналогы болып табылады және глюкокортикоидтарға ұқсас адаптогендік әсер көрсетеді. Жоғары биологиялық белсенділігі, табиғи шығу тегі және төмен уыттылығының арқасында 20-гидроксиэкдизон дәрілік заттар өндірісінде, биологиялық белсенді қоспаларда және спорттық тамақтану өнімдерінде кеңінен қолданылады. Дегенмен, 20-гидроксиэкдизонның төмен биожетімділігі мен ерігіштігі оның фармакологиялық тиімділігін шектейді. Сол себепті, 20E-ды химиялық модификациялау оның ерігіштігін, тұрақтылығын, сіңірілуін және мембраналық өтімділігін арттыру арқылы биологиялық белсенділігі мен фармакокинетикалық қасиеттерін жақсартуға мүмкіндік жасайды. Сондықтан, 20-гидроксиэкдизон негізінде поливинилпирролидон, глицирризин қышқылының натрий тұзы және β -циклодекстрин қатысында алынған жаңа механокомпозиттердің антиоксидантты және антирадикалды белсенділігін зерттеу өзекті болып табылады. Бұл бағыт тиімділігі жоғары, әрі

қауіпсіз дәрілік заттар мен профилактикалық құралдарды әзірлеудің ғылыми негізін қалыптастырады.

Зерттеудің мақсаты: 20-гидроксиэкдизон және оның жаңа кетоксим туындыларының биологиялық белсенділігін *in vitro* зерттеу.

Зерттеудің міндеттері:

- 20-гидроксиэкдизон және оның кетоксим туындыларының антиоксидантты қасиеттерін анықтау;
- 20-гидроксиэкдизон және оның кетоксим туындыларының антирадикалды қасиеттерін анықтау.

Зерттеу нысаны: *Silene wolgensis* өсімдігінен алынған 20-гидроксиэкдизон (20E) және оның поливинилпирролидон, глицирризин қышқылының динатрий тұзы мен β -циклодекстрин негізіндегі кетоксим туындылары.

Зерттеу пәні: Антиоксидантты және антирадикалды белсенділікті *in vitro* зерттеу.

Зерттеу әдістері:

- 20-гидроксиэкдизон және оның кетоксим туындыларының антиоксидантты қабілетін анықтау FRAP - әдісі арқылы *in vitro* анықталды;
- Антирадикалды белсенділікті бағалау үшін *in vitro* DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) радикалын тежеу әдісі.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

Зерттеу жұмысында алғаш рет *Silene wolgensis* өсімдігінен бөлініп алынған 20-гидроксиэкдизон және β -циклодекстрин, глицирризин қышқылының динатрий тұзы және поливинилпирролидон негізінде алынған кетоксим туындыларының антиоксидантты және антирадикалды белсенділігіне *in vitro* жағдайында салыстырмалы бағалау жүргізілді. Зерттеу барысында химиялық құрылымдағы өзгерістердің антиоксидантты қасиеттері модификацияланған экдистероидтардың бастапқы қосылысына қарағанда белсенділігінің артуы ғылыми тұрғыда негізделді. Зерттеу нәтижелері фитоэкдистероидтарды химиялық модификациялау арқылы олардың биологиялық белсенділігін күшейтуге болатынын көрсетіп, жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды алуға бағытталған зерттеулерді одан әрі дамытуға негіз бола алады.

Жұмыстың практикалық маңыздылығы:

Жүргізілген зерттеу нәтижелері 20-гидроксиэкдизонның жаңа кетоксим туындыларының жоғары антиоксидантты және антирадикалды белсенділікке ие екенін дәлелдей отырып, оларды фармацевтикалық тәжірибеде қолдануға перспективалы қосылыстар ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Алынған мәліметтер негізінде тотығу стрессімен және еркін радикалдардың артық түзілуімен байланысты аурулардың алдын алу және кешенді емдеу үшін жаңа биологиялық белсенді заттарды әзірлеуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, зерттеу нәтижелері жаңа дәрілік заттарды жасау барысында олардың ерігіштігін, биожетімділігін және фармакологиялық белсенділігін жоғарылатуға бағытталған заманауи тәсілдерді жетілдіруде пайдаланылуы мүмкін. Бұл жұмыс фармацевтикалық химия, фитохимия және дәрілік заттарды әзірлеу салаларында

жаңа антиоксидантты дәрілік заттарды жасауға тәжірибелік негіз береді.

Ғылыми зерттеу жүргізілетін база:

– «Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі (Қарағанды қаласы);

– «Астана Медицина Университеті» КеАҚ, жалпы және биологиялық химия кафедрасы.

Диссертациялық жұмыстың көлемі мен құрылымы:

Диссертациялық жұмыс 68 беттен тұрады, оның құрамына 3 кесте мен 9 сурет және 2 сызба енгізілген. Диссертациялық жұмыста 139 отандық және шетелдік авторлардың ғылыми еңбектері пайдаланылды. Жұмыс кіріспе бөлімінен, әдеби шолудан, тәжірибелік бөлімнен, зерттеу нәтижелері мен оларды талдаудан және қорытындыдан, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен және қосымшалардан тұрады.

Жұмыстың кіріспе бөлімінде зерттеу тақырыбының өзектілігі негізделіп, зерттеудің мақсаты мен міндеттері, нысаны мен пәні, ғылыми жаңалығы, сондай-ақ қолданылған зерттеу әдістері толық әрі жүйелі түрде сипатталған.

Әдеби шолу бөлімінде экдистероидтар және олардың табиғи өсімдік көздері, химиялық құрылымы, биологиялық қасиеттері мен қолданылу бағыттары жан-жақты қарастырылған. Сонымен қатар, 20-гидроксиэкдизонның алыну және тазарту тәсілдері, оның антиоксидантты белсенділігі, сондай-ақ тотығу стрессінің теориялық негіздері, даму механизмдері және адам ағзасына әсері бойынша ғылыми әдебиеттерге талдау жасалған. Бұдан бөлек, антиоксиданттардың жіктелуі, әсер ету механизмдері және бос радикалдардың түзілу жолдары мен олардың биологиялық жүйелерге ықпалы сипатталған.

Тәжірибелік бөлімде зерттеу нысандары, қолданылған материалдар мен әдістер егжей-тегжейлі баяндалған. Бұл бөлімде 20-гидроксиэкдизонның жаңа кетоксим туындыларын синтездеу әдістері, олардың физика-химиялық сипаттамалары, сондай-ақ антиоксидантты және антирадикалды белсенділікті анықтау тәсілдері толық көрсетілген. Сонымен қатар, пайдаланылған реактивтер мен жабдықтар және олардың қолданылу ерекшеліктері сипатталған.

Зерттеу нәтижелері мен оларды талдау бөлімінде 20-гидроксиэкдизон және оның модификацияланған туындыларының антиоксидантты және антирадикалды белсенділігін зерттеу нәтижелері ұсынылған. Алынған деректер кестелер мен графиктер түрінде беріліп, олардың негізінде химиялық құрылым мен биологиялық белсенділік арасындағы өзара байланысқа талдау жүргізілген. Сонымен қатар, алынған нәтижелердің фармакологиялық маңызы мен клиникалық қолдану перспективалары қарастырылған. Жүргізілген зерттеулерге қатысты бекітілген актілер қосымшаларда ұсынылған.

Қорытынды бөлімде жүргізілген зерттеу жұмысының негізгі нәтижелері жинақталып, тұжырымдар жасалған.

Жариялымдар:

• Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университетінде өткен «*Silk Road Chemistry: Modern Chemical Technologies and Science*» атты I Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясының материалдар жинағында «*Study of the*

Antiradical Activity of 20-Hydroxyecdysone, 2-Deoxyecdysone, and Their Water-Soluble Derivatives» тақырыбында ғылыми мақала жарияланды.

- Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университетінде өткен «*Silk Road Chemistry: Modern Chemical Technologies and Science*» атты I Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясының материалдар жинағында «*Study of the Antioxidant Activity of 20-Hydroxyecdysone, 2-Deoxyecdysone, and Their Water-Soluble Derivatives*» тақырыбында ғылыми мақала жарияланды.

- «Астана медицина университетінде» өткен «*Медицинадағы тұрақты даму жөніндегі жастар форумы: идеялар, шешімдер және перспективалар*» атты халықаралық студенттік ғылыми форум аясында «*2-дезоксизекдизон және 20-гидроксизекдизон негізіндегі жаңа туындылардың антиоксиданттық және антирадикалдық белсенділігін зерттеу*» тақырыбында баяндама жасалды.

1. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

1.1 Экдистероидтардың табиғи өсімдік көздері

Фитоэкдистероидтар - өсімдік текті химиялық қосылыстардың ерекше класы болып табылады. Олар буынаяқтылардың түлеу процесінде қолданылатын гормондардың табиғи баламасы ретінде сипатталады. Өсімдіктер фитоэкдистероидтарды фитофаг жәндіктерден қорғану мақсатында синтездейді. Мұндай қосылыстарды құрамында сақтайтын өсімдіктермен қоректенген жәндіктерде түлеу процесі мерзімінен бұрын басталуы, дене массасының азаюы немесе басқа да метаболикалық бұзылыстар байқалады, нәтижесінде олардың тіршілік қабілеті төмендеп, өлімге ұшырауы мүмкін [1].

Химиялық тұрғыдан фитоэкдистероидтар тритерпеноидтар класына жатады. Бұл топқа тритерпенді сапониндер, фитостериндер және фитоэкдистероидтардың өзі кіреді. Фитоэкдистероидтар - құрылымы жағынан өзара ұқсас шамамен 200-ге жуық өсімдік стероидтарынан тұратын үлкен қосылыстар тобы. Олардың құрылымдық ерекшелігі ретінде көміртегі атомдарының саны 27, 28, 29 немесе 30 болатын толық бүйірлік тізбекті қосылыстар, сондай-ақ бүйірлік тізбегі үзіліске ұшыраған жағдайда 24, 21 немесе 19 көміртегі атомы бар туындылар кездеседі. Сонымен қатар, бұл қосылыстар гидроксил (-ОН) топтарының болуымен және қос байланыстардың болуымен сипатталады. Осыған байланысты ғылымда «экдистероид тәрізді қосылыстар» деген ұғым да қолданылады. Бұл қосылыстар экдистероидтардан құрылымдық ерекшеліктері бойынша ажыратылады, яғни олардың құрамында 14 α -ОН тобы болмауы мүмкін, 7-ен байланысы жоқ немесе керісінше, 4 және 14 орындарында қосымша қос байланыс болуы мүмкін. Экдистероидтар мен экдистероид тәрізді қосылыстар өсімдіктердің екінші реттік метаболизм өнімдері болып табылады, алайда олардың нақты физиологиялық ролі толық анықталмаған [2]. Сондай-ақ, экдистероидтар табиғатта кең таралған стероидты қосылыстардың бірі болып саналады. Олар тек өсімдіктерде ғана емес, сонымен қатар жануарлар әлемінің 90%-дан астам түрлерінде, әсіресе буынаяқтыларда кездеседі. Экдистероидтар атауы да дәл осы буынаяқтылармен байланысты, себебі бұл қосылыстар алғаш рет осы организмдерде анықталған.

Фитоэкдистероидтарды зерттеу тарихы бірнеше онжылдықтарды қамтиды. 1950-жылдардан бастап бүгінгі күнге дейін олардың құрылымы, биосинтезі, таралуы және биологиялық белсенділігі жан-жақты зерттеліп келеді. Осы уақыт аралығында фитоэкдистероидтардың жаңа түрлері анықталып, олардың фармакологиялық қасиеттері кеңінен сипатталған.

Қазіргі таңда фитоэкдистероидтар тек дәрілік өсімдіктердің құрамдас бөлігі ретінде ғана емес, сонымен қатар тағамдар мен диеталық қоспалардың перспективалы компоненттері ретінде де қарастырылуда. Бұл олардың жоғары биологиялық белсенділігімен, салыстырмалы түрде төмен уыттылығымен және адам ағзасына қолайлы әсерімен түсіндіріледі [3]. Сонымен қатар, кесте 1-де 1950-жылдардан бастап 2020-жылдарға дейінгі кезеңде фитоэкдистероидтардың ашылуы мен зерттелуінің негізгі кезеңдеріне жалпы шолу көрсетілген [4].

Кесте 1 - Фитоэкдистероидтардың ашылу және зерттелу хронологиясы

Жылдар	Оқиға	Фитоэкдистероид	Өсімдік көзі	Ғалымдар, ел
1950-1965	Экдистероидтардың алғаш рет ашылуы	Жібек құрты гормонының (экдизон) құрылымдық аналогы	<i>Polypodium vulgare</i> (кәдімгі қырықжапырақ)	К. Слама (АҚШ)
		Экдизон құрылымының анықталуы	Тұт жібек құрты	Бутенандт, Карлсон (Германия)
1966-1985	Фитоэкдистероидтарды алғашқы зерттеу және жариялау	Понастерон А және 150-ден астам экдистероидтардың құрылымы анықталды	<i>Podocarpus nakaii</i>	К. Наканиси (Жапония)
		5 жаңа фитоэкдистероид	<i>Diploclisia glaucescens</i>	Р.У. Миллер (АҚШ)
1990-2000	Әртүрлі өсімдік түрлерін кең көлемде зерттеу	Витексирон	<i>Vitex fischeri</i> тамыры	И. Кубо (АҚШ)
		24(24)1-7-дегидромакстерон В	Левзея тұқымы (<i>Leuzea carthamoides</i>)	У.А. Бантаев (Ресей)
		Силенозид Н	<i>Silene brahuica</i> тамыры	З.Т. Садыков (Өзбекстан)
		Лимнантоид С	<i>Limnanthes alba</i> тұқымы	Г. Леман (Бельгия)
		Макистерон С	<i>Diploclisia glaucescens</i>	Л. Джаясингхе (Шри-Ланка)
		28-эпимакстерон, эритрофоноид	<i>Eriophyton wallichii</i>	Цзиньхай И. (Қытай)
		9-бета, 20-дигидроксиэкдизон	<i>Silene italica</i>	А. Симон (Венгрия)
2000-2010	Еуропа мен Азияда жаңа шикізат көздерін іздеу	Аюгастерон Е	<i>Ajuga taiwanensis</i>	Юн Чан (Қытай)
		Кардамоноэкдистерон	<i>Leuzea carthamoides</i> тамыры	М. Бузевинский (Чехия)
		Стахестерон	<i>Stachyurus himalaicus</i>	Юнь-Сон Ван (Қытай)
		20-дезоксимакстерон А	<i>Microsorium scolopendria</i> жапырағы	Е. Сюган (Таити)

		4 жаңа 26-гидроксилденген экидистероид	<i>Silene viridiflora</i>	Н. Тот (Венгрия)
		Аюгатетрастерон және ивербисерстерон	<i>Ajuga macrosperma</i>	А. Кастро (Испания)
		Нуксиксистерон А және С	<i>Achyranthes bidentata</i>	Шу-Хуа Ван (Қытай)
2010-2020	Барлық мүмкін көздерді скринингтеу және медицинада қолдану	2- және 20-гидроксиэкидизон туындылары	<i>Microsorium membranifolium</i>	Р. Хо (Таити)
		21-гидроксиэкидизон және туындылары	<i>V. doniana</i> қабығы	Ч. Очсенг (Франция)
		Нуксиксистерон D	<i>Achyranthes bidentata</i>	Ло Янь, Хао Цзян (Қытай)
		Сфенокентрозид және туындылары	<i>Sphenocentrum jollyanum</i>	Т. Оджакале (Нигерия)
		29-гидроксиэкидистерон	<i>Ajuga multiflora</i>	Ю. Пи (Корея)
		Суперакисиддер А–F	<i>Dianthus superbis</i>	Сяо-Ли Хоу (Қытай)

Қазіргі уақытта жапырақты өсімдіктердің 80-нен астам тұқымдасынан 150-ден астам фитоэкидистероидтардың (ФЭ) анықталғаны белгілі. Дегенмен, бұл қосылыстардың жоғары мөлшерде жиналуы (күрғақ массаға шаққанда 0,5-3,0%) тек кейбір шектеулі өсімдік түрлеріне тән. Осындай өсімдіктердің қатарына *S. coronata* жатады [5]. Аталған өсімдіктің жер үсті бөліктерінен фитоэкидистероидтардың кең спектрі, атап айтқанда 20-гидроксиэкидизон, экидизон, витикостерон Е, полиподин В, интегристерон А, птеростерон, 20,22-моноацетонид 20Е, 2,3,20,22-диацетонид 20Е, 25S-инокостерон, макистерондар А және С, аюгостерон С бөлініп алынған [6].

S. coronata түрінің тамырларынан алынған метанольді экстрактілер құрамында да ерекше құрылымды бірқатар фитоэкидистероид туындылары анықталған. Олардың қатарына понастерон А-22-апиозид, 3-эпи-шидастерон, эпи-22-дезоксид-20-гидроксиэкидизон, сондай-ақ серфуростерондар А және В жатады [7]. Сонымен қатар, тәжді түймебас өсімдігінің шикізаты биологиялық белсенді қосылыстардың кең спектрімен сипатталады. Атап айтқанда, оның құрамында флавоноидтар, антоциандар, кумариндер, дубильді заттар, терпеноидтар, полисахаридтер, аскорбин қышқылы, С және К дәрумендері, сондай-ақ бірқатар май қышқылдарының метил эфирлері бар [8].

Тәжді түймебастың жемістеріндегі липидтік кешеннің мөлшері кемінде 30%-ды құрайды, бұл оны майлы шикізат көзі ретінде перспективалы нысан ретінде қарастыруға мүмкіндік береді [9].

Фитоэкдистероидтардың (ФЭ) жоғары деңгейде жинақталуы *Fornicium uniflorum* (L.) және *Serratula centauroides* (L.) түрлеріне де тән. Аталған өсімдіктердің шикізаты фитоэкдистероидтармен қатар флавоноидтар, тритерпеноидтық табиғи сапониндер, полисахаридтер, дубильді қосылыстар және аминқышқылдардан тұратын биологиялық белсенді заттардың кешенін қамтиды [10, 11]. *S. centauroides* түрінің құрамынан май қышқылдары, фитостериндер, алкандар және гидроксикышқылдар анықталған [12], сондай-ақ оның эфир майының құрамына кіретін заттарда зерттелген [13]. Сонымен бірге, өсімдіктің әртүрлі мүшелерінде кездесетін негізгі фитоэкдистероидтар - 20-гидроксиэкдизон мен 2-дезоксид-20-гидроксиэкдизонның таралу заңдылықтары, сондай-ақ олардың өсімдіктің онтогенездік даму кезеңдеріне байланысты өзгеру динамикасы зерттелді.

F. uniflorum өсімдік шикізатындағы фитоэкдистероидтардың (ФЭ) мөлшері 0,023-0,85% аралығында өзгеріп отырады және бұл көрсеткіш өсімдік мүшесіне, сондай-ақ оның вегетациялық даму кезеңіне тәуелді. *F. uniflorum* өсімдік шикізатының әртүрлі бөліктеріндегі негізгі экдистероидтардың арақатынасы онтогенездің барлық сатыларында жан-жақты зерттелген.

Фитоэкдистероидтарды сандық анықтау үшін спектрофотометриялық әдістер, соның ішінде Чугаев реакциясы, сондай-ақ хлороформ-метанол-ацетон (6:2:1) жүйесінде алюминий оксиді (алусил) қабатында алдын ала бөлуді қамтитын хроматоспектрофотометрия әдісі қолданылады. Дегенмен, бұл тәсілдер бірқатар кемшіліктерге ие: олардың еңбек сыйымдылығы жоғары, улы реагенттерді (метанол, ацетилхлорид, концентрлі сірке қышқылы) қолдануды талап етеді, үлгілерді қыздыру қажеттілігімен байланысты және Хроматограммаларды талдау барысында қателіктердің туындау ықтималдығы бар. Соңғы жылдары осыған байланысты *Rhaponticum* және *Serratula* туыстарына жататын өсімдіктердің шикізатында, сондай-ақ *S. coronata* мен *Ajuga reptans* шикізаттарындағы 20-гидроксиэкдизонды сандық анықтау үшін кері-фазалы және қалыпты-фазалы жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография әдістерін енгізу және жетілдіру бағытында белсенді зерттеулер жүргізілуде [14].

F. uniflorum және *S. centauroides* өсімдіктерін адаптогендік әсері бар перспективалы көздер ретінде қарастыруға байланысты экдистероидтарды сандық анықтаудың қарапайым және жедел әдістерін әзірлеу қазіргі уақытта маңызды ғылыми міндеттердің қатарына жатады. Дәрілік өсімдік шикізатын стандарттау барысында кеңінен пайдаланылатын әдістердің бірі - ультракүлгін (УК) спектрофотометрия, бұл әдіс биологиялық белсенді қосылыстардың жалпы мөлшерін стандартты үлгілермен салыстыру арқылы анықтауға мүмкіндік береді. [15–17].

S. coronata өсімдігінің жер үсті бөліктерінен алынған фитоэкдистероидтардың фармакологиялық белсенділігі кеңінен зерттелген. Атап айтқанда, осы өсімдіктен бөлінген экдистероидтық фракцияның адаптогендік әсері *Rhaponticum carthamoides* өсімдігінен алынған ұқсас қосылыстардың белсенділігімен салыстырмалы ұқсас деңгейде екені анықталған [18]. Сонымен қатар, өсімдік шөбінен алынған құрғақ экстрактінің ойықжараға

қарсы тиімділігі дәлелденген [19], ал 20-гидроксиэкдизонның айқын зат алмасуды күшейтетін әсері фитоэкдистероидтардың адаптогендік қасиеттерін қосымша айқындайды.

«Экдистерон 80» субстанциясын алу технологиясы әзірленіп, оның антигипоксикалық, кардиопротекторлық, гастропротекторлық және термопротекторлық әсерлері анықталған. Сонымен бірге, жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография (ЖТСХ) әдісін пайдалану арқылы өсімдік шикізаты мен фармацевтикалық өнімдер құрамындағы фитоэкдистероидтардың жалпы мөлшерін сандық анықтау әдістемелері ұсынылды.

Халық медицинасында *S. coronata* ұзақ уақыт бойы сергіткіш және жалпы нығайтқыш құрал ретінде қолданылып келеді. Оның тұнбалары ангина, әртүрлі қабыну процестері, жүйке, жүрек-қантамыр және ас қорыту жүйесінің бұзылыстары, сондай-ақ сары ауруы кезінде пайдаланылған, ал қайнатпалары жарық жарақаттар мен ісік ауруларында қолданылған. Химия-фармацевтикалық зерттеулердің нәтижесінде тәжді түймебастың жапырақтары негізінде дәрілік форма, «Серпистен» субстанциясы, сондай-ақ «Кардистен», «Диастен» және «Адастен» тағамдық қоспалары әзірленген. Бұл өнімдердің ишемияға қарсы, гипогликемиялық және иммуномодуляциялық әсерлерге ие екені анықталған [20].

S. coronata өсімдігінен фитоэкдистероидтарды бөліп алу және тазарту технологиялары әзірленіп, олардың негізінде экстрактілер, сондай-ақ «Метаверон» және «Биоспон» жемдік қоспалары алынған. Қазақстанда «Фитохимия» ұлттық ғылыми орталығының базасында адаптогендік қасиетке ие «Экдифит» дәрілік өнім әзірленсе, Сібір мемлекеттік медицина университетінің ғалымдары «Өсірілген тәжілік түймебас өсімдігінің шөбі» атты фармакопоялық мақаланы дайындаған [21].

1.2 Экдистероид және оның химиялық құрылымы, биологиялық қасиеттері және қолданылу салалары

Экдистероидтар - жәндіктер мен шаянтәрізділерде түлеп-өзгеру, метаморфоз және диапауза үдерістерін реттеуде маңызды рөл атқаратын негізгі гормондар. Сонымен қатар, бұл қосылыстардың биосинтезі тек буынаяқтылармен шектелмейді, олардың елеулі мөлшері әртүрлі өсімдіктер құрамынан да анықталған және мұндай қосылыстар фитоэкдистероидтар деп аталады. Кейбір өсімдік түрлерінде экдистероидтардың концентрациясы буынаяқтылар ағзасындағы деңгейден ондаған, тіпті жүздеген есе артық болуы мүмкін (жекелеген жағдайларда 2 %-дан асады). Негізгі фитоэкдистероидтармен қатар, өсімдіктерде аз мөлшерде кездесетін минорлы экдистероидтар да болады, олардың ықтимал қызметі өсімдіктерді фитофаг жәндіктердің әсерінен қорғаумен байланысты деп қарастырылады. Сирек кездесетін фитоэкдистероидтарды алудың тиімді тәсілдерінің бірі - табиғи қолжетімді экдистероидтарды мақсатты түрде химиялық түрлендіру. Мұндай өзгерістер жаңа құрылымдық ұқсас қосылыстарды синтездеуге мүмкіндік беріп, олардың биологиялық белсенділігін айтарлықтай өзгертуі мүмкін [22].

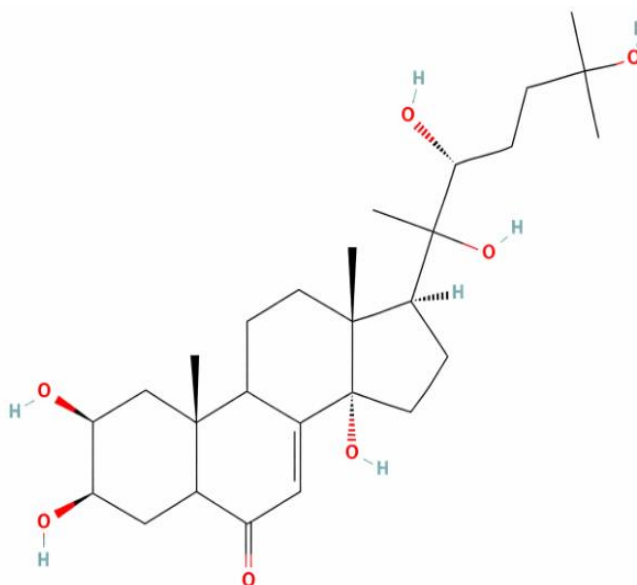
Экдистероидтар биосферада кең таралған стероидты қосылыстардың ірі топтарының бірі болып табылады. Олар тірі организмдердің әртүрлі жүйелік топтарынан табылып, көптеген физиологиялық үдерістерге қатысады. Ең жоғары мөлшерлері қырықжапырақтарда, ашық және жабық тұқымды өсімдіктерде, сондай-ақ жәндіктер мен шаянтәрізділерде байқалады. Сонымен қатар, бұл қосылыстар кейбір қарапайымдыларда, ішекқуыстыларда (медузалар, полиптер, маржандар), ұлуларда, буылтық және жалпақ құрттарда (таспа құрттар мен сорғыш құрттар), сондай-ақ жұмыр құрттарда анықталған. Ал сүтқоректілерде, соның ішінде адам ағзасында, экдистероидтардың биосинтезі жүзеге аспайды, сондықтан олар тек тағам арқылы түседі [23].

Экдистероидтар құрылымдық тұрғыда алуан түрлі және күрделі стероидты қосылыстар класына жатады. Бұл молекулалардың молекулалық әртүрлілігі, ең алдымен олардың көміртекті қаңқасының ұзындығымен байланысты, яғни толық бүйірлік тізбегі бар қосылыстар 27, 28, 29 немесе 30 көміртек атомын қамтиды, ал C24-C25, C20-C22 немесе C17-C20 позицияларында үзілу орын алған туындыларда бұл сан сәйкесінше 24, 21 немесе 19 атомға дейін азаяды. Төмендегі сурет 1-де барлық экдистероидтарға тән базалық құрылым көрсетілген.

Экдистероидтардың құрылымдық ерекшеліктері келесі белгілермен сипатталады:

- C3 позициясында әртүрлі функционалдық топтардың (3β -ОН, 3α -ОН немесе оксо-топ) болуы;
- стероид ядросындағы C1, C2, C5, C11 және C19 позицияларында гидроксил топтарының орналасуы;
- толық бүйірлік тізбегі бар қосылыстарда C20, C22, C23, C24, C25 және C26-C27 позицияларында гидроксилдену үдерісінің жүруі;
- Δ^9 -11, Δ^{24} -25, Δ^{25} -26 немесе Δ^{24} -28 аймақтарында қос байланыстардың түзілуі;
- бес немесе алты мүшелі лактон сақиналарының қалыптасуы.

Аталған құрылымдық өзгерістердің алуан түрлілігі экдистероидтардың биологиялық белсенділігінің кең ауқымын және олардың жоғары функционалдық икемділігін айқындайды [24].



Сурет 1 - Эkdистероидтардың жалпы құрылымдық формуласы

Эkdистероидтардың жасанды жағдайда толық биосинтезі бүгінгі күнге дейін іс жүзінде жүзеге асырылмаған. Осыған байланысты жаңа туындыларды алу үшін негізінен табиғи қолжетімді эkdистероидтарды химиялық модификациялау тәсілдері қолданылады. Алайда мұндай түрлендірулер жиі жағдайда биологиялық белсенділігі төмен қосалқы өнімдердің түзілуіне әкеледі және алынған заттардың функционалдық құндылығы шектеулі болып қалады. Ұқсас қиындықтар биотехнологиялық әдістерге де тән, яғни ұлпа, жасуша немесе өзгертілген тамыр өсімділерінде жиі жағдайда құрылымы толық анықталмаған эkdистероидтардың биосинтезі немесе биологиялық белсенділігі төмен метаболиттердің жиналуымен қатар жүреді. Сонымен бірге, бірнеше рет қайта өсіру барысында көптеген өсірінділер эkdистероидтарды синтездеу қабілетін жоғалтады, бұл әдістердің тиімділігін айтарлықтай шектейді.

Фитоэkdистероидтар іс жүзінде барлық өсімдік организмдерінде кездескенімен, олардың мөлшері өте кең аралықта - шамамен 8-9 реттік диапазонда ауытқиды. Жоғары мөлшерлер тек кейбір гүлді өсімдіктерге ғана емес, сонымен бірге қырықжапырақтар, саңырауқұлақтар, мүктер, балдырлар және ашық тұқымды өсімдіктер сияқты эволюциялық жағынан ежелгі топтарда да кездеседі. Көптеген өсімдіктерде фитоэkdистероидтардың мөлшері өте аз болып, құрғақ массаға шаққанда 0,00001%-тен аспайды. Өсімдік түрлерінің шамамен 4-5%-ында олардың концентрациясы пайыздың жүзден немесе мыңнан бір бөлігі деңгейіне жетеді, ал жекелеген түрлердің кейбір мүшелерінде 0,5-1,5-3,0%-дан жоғары көрсеткіштер тіркелген.

Эkdистероидтарды зерттеу тарихы олардың өсімдіктерден алғаш рет анықталуынан әлдеқайда бұрын басталған. 1939 жылы Беккер мен Плагге *Calliphora erythrocephala* дернәсілдері мен қуыршақтарынан түлеп-өзгеру гормондары бар экстрактілерді алғаш рет бөліп алған [25]. Кейінірек Адольф Бутенандт және Карлсон *Bombyx mori* жібек көбелегінің шамамен 500 кг құрғақ қуыршақтарынан небәрі 25 мг кристалдық гормон бөліп алып, оны α -эkdизон деп

атаған [26]. Бұл қосылыстың стероидты табиғаты Дильс жүргізген көмірсутекті дегидрлеу тәжірибелері арқылы дәлелденген [27].

Өсімдіктердегі экдистероидтар туралы алғашқы мәліметтер 1966 жылға жатады. Сол жылы Наканиши жетекшілік еткен ғылыми топ *Podocarpus nakaii* Нау. жапырақтарын зерттеу барысында понастерондар А, В, С және D қосылыстарын бөліп алып, олардың барлығы түлеп-өзгеру гормондарына тән белсенділік көрсететінін анықтаған [28]. Дәл осы кезеңде Гэлбрайт пен Хорн [29] *Podocarpus elatus* R.Br. өсімдігінен экдистерон бөліп алған, ал 1967 жылы ұқсас қосылыстар *Polypodium vulgare* және *Achyranthes fauriei* түрлерінен де табылған. Бұл нәтижелер экдистероидтарды зерттеуде жаңа бағыттың қалыптасуына ықпал етіп, өсімдік көздерін кең көлемде іздестіруге негіз қалады.

Экдистероидтарды анықтау әдістерінің дамуына жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) айтарлықтай үлес қосты. Бұл әдісте фитоэкдистероидтар ванилин мен күкірт қышқылы қоспасымен өңделгеннен кейін жасыл-сары түсті дақтар түрінде анықталады. Кейінірек талдау әдістері айтарлықтай кеңейіп, газдық және сұйықтық хроматография, сондай-ақ масс-спектрометрия сияқты заманауи физика-химиялық әдістер қолданылатын болды. Радиоиммундық талдау мен ЖТСХ әдістерін биологиялық тестілеумен үйлестіре отырып, экдистероидтардың құрылымын сенімді анықтау мүмкіндік берді. Осы әдістерді қолдана отырып, Дайнан [30] 3000-ға жуық өсімдік үлгілерін зерттеп, экдистерондарды бөліп алудың тиімді әдістерін ұсынды.

Жинақталған деректердің жүйеленуі нәтижесінде халықаралық EcdyBase деректер қоры қалыптастырылды [31], онда қазіргі уақытта 526 экдистероид және олардың нарықтық өнімдері сипатталған. Соған қарамастан, биологиялық белсенді заттардың практикалық қолжетімділігі әлі де шектеулі, және тек санаулы өсімдік түрлері ғана мақсатты заттарды жоғары концентрацияда жинақтай алады.

Қазақстандағы фитоэкдистероидтарды зерттеу әлемдік ғылыми бағытпен қатар дамыды. А.Г. Бердин, У.А. Балтаев, Б.И. Тулеуов және олардың әріптестері [32, 33] *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin. және *R. serratuloides* (Georgi) Bobr. өсімдіктерінің жер үсті бөліктерін жан - жақты химиялық талдаудан өткізіп, алғаш рет 20Е экдистероны мен оған туыс бірқатар қосылыстарды бөліп алған. Бұл нәтижелер Қазақстан флорасының фитоэкдистероидтар қоры жөніндегі деректерді айтарлықтай кеңейтті.

Жаңа экдистероидтарды анықтау қарқыны бұл қосылыстарға деген ғылыми қызығушылықтың тұрақты түрде артып келе жатқанын көрсетеді. Мәселен, 1992 жылы табиғи экдистероидтардың саны 170 болса, 2021 жылдың қазан айына қарай олардың жалпы саны 537-ге жеткен. 1999-2019 жылдар аралығында 17 ботаникалық тұқымдасқа жататын өсімдіктерден 212 жаңа фитоэкдистероид сипатталып, ең жоғары өнімділік күрделігүлділер (*Asteraceae*) тұқымдасына тиесілі болған (24% немесе 50 жаңа қосылыс) [34].

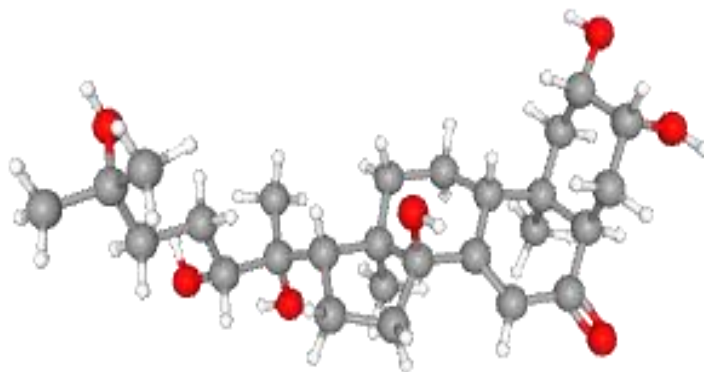
Экдистерон - өсімдік және жануар текті организмдерде кең таралған, биологиялық белсенді стероидты қосылыстар тобына жататын табиғи гормон. Ол жасуша мембраналарын тұрақтандыру, метаболизмді реттеу, белгі беру

үдерістеріне қатысу және әлсіз анаболикалық әсер көрсету сияқты маңызды физиологиялық қызмет атқарады. Экдистерон молекуласының стероидты қаңқасы мен көптеген функционалдық топтарының болуы оның биологиялық қасиеттерін айқындайды.

Экдистеронның негізгі құрылымдық және функционалдық ерекшеліктері оның табиғи ортада және фармацевтикалық жүйелерде қалай әрекет ететінін анықтайды. Таза күйінде ол ақ түсті кристалл тәрізді ұнтақ болып табылады, 40-70% этанолда және диметилсульфоксид (DMSO) сияқты полярлы еріткіштерде жақсы ериді. Алайда судағы ерігіштігі шамамен 0,19% ғана, сондықтан оның асқорыту жолында биожетімділігі 1%-тен аспайды. 25-30 °C температурада және 60-65% ылғалдылықта сақтағанда экдистерон тұрақты болып, қосымша жанама өнімдер түзбейді, бұл оны фармакологиялық және аналитикалық зерттеулерде қолдануға мүмкіндік береді.

Экдистеронның мөлшерін анықтау үшін жоғары тиімді сұйықтықтық хроматография (ЖТСХ) ең дәл әрі сенімді әдістердің бірі ретінде кеңінен қолданылады. Бұл әдіс күрделі құрамды жүйелерде қосылысты нақты сәйкестендіруге мүмкіндік беріп, стандарттау үдерісінде маңызды рөл атқарады.

Сонымен қатар, молекуланың кеңістіктік құрылымын және оның функционалдық белсенділігін тереңірек түсіну үшін үшөлшемді модельдеу әдістері қолданылады. Сурет 2-де экдистеронның үшөлшемді көлемдік моделі көрсетілген. Мұндай визуализация гидроксил топтарының кеңістікте орналасуын, функционалдық бөлімдерінің құрылымдық ерекшеліктерін және стероидты қаңқаның ерекшеліктерін айқын көрсетуге мүмкіндік береді. Бұл әдіс экдистеронның әсер ету механизмін түсіндіруде және оның жақсартылған қасиеттері бар туындыларын жобалауда маңызды болып келеді [35].



2-сурет – Экдистеронның үшөлшемді кеңістіктік моделі

Зерттеу нәтижелері фитоэкдистероидтардың (ФЭ) биологиялық белсенділігі олардың кең спектрлі биологиялық әсерлерге ие екенін көрсетеді. Бұл қосылыстар айқын адаптогендік қасиеттерімен ерекшеленіп, адам мен жануарлар организмнің физикалық төзімділігін арттырып, функционалдық тұрақтылығын күшейтеді. Сонымен қатар, ФЭ орталық жүйке жүйесіне оң ықпал етіп, психостимуляция белгілерін тудырмай-ақ нейротроптық әсер көрсетеді және тәуліктік ырғақтар мен ұйқы сапасын бұзбайды. Олардың әсер ету

механизмі қалыпты және патологиялық жағдайларда метаболизмдік процестер мен жасушаішілік тасымалдың реттелуімен анықталады.

Әдеби деректерге сәйкес, фитоэкдистероидтар сүтқоректілерде, соның ішінде адам организмінде бауырда, жүректе, қанқа бұлшықеттерінде және қан сарысуында ақуыз бен гликоген синтезін күшейтетіні анықталған. Бұдан бөлек, олар гепатопротекторлық, гипогликемиялық, иммуномодуляциялық, жара жазғыш және антиоксидантты қасиеттерге ие, сондай-ақ антимикробтық және антибиотикалық белсенділік көрсетеді. 20-гидроксиэкдизонның ерекше маңызды қыры оның қан жасушаларын түзу үдерісін күшейту қабілеті, яғни ол эритроциттер мен гемоглобин концентрациясын жоғарылатып, тіндердің регенерациясын жылдамдатады және лимфоциттер мен нейтрофилдер сияқты иммундық жасушалардың белсенділігін арттырады.

Фитоэкдистероидтердің дәлелденген терапевтік әсерлері анемиялардың, лейкопениялардың, репродуктивтік цикл бұзылыстарының алдын алуда және оларды емдеуде, сондай-ақ жүктіліктің үзілу қаупін төмендетуде байқалған. Маңызды ерекшелігі - ФЭ өте төмен уыттылыққа ие, асқазан-ішек жолының жағдайларына төзімді, ішек микрофлорасына зиян келтірмейді және ағзадан шамамен 24 сағат ішінде толық шығарылады. Сонымен қатар, бұл қосылыстар синтетикалық анаболикалық препараттарға тән бірқатар жағымсыз әсерлерді көрсетпейді, яғни гормондық жүйеге зиянды ықпал етпейді және иммундық жүйені әлсіретпейді. Сондықтан оларды спорттық медицинада қауіпсіз, жанама әсерлері аз балама ретінде қолдануға болады [36, 37].

Бірқатар зерттеулер фитоэкдистероидтардың (ФЭ) адаптогендік қасиеттерін қосымша дәлелдейді. Мысалы, И.И. Брехман мен И.В. Дардымовтың деректеріне сәйкес [38], бұл қосылыстар организмнің эмоционалдық, физикалық және метаболизмдік стресс факторларына төзімділігін арттыратын тиімді табиғи адаптогендер ретінде сипатталады. Ұзақ мерзімді фармакологиялық және клиникалық бақылаулар ФЭ құрамды экстракттардың иммундық жауапты күшейтетінін, антиоксидантты әсер көрсететінін, ақуыз биосинтезін белсендіретінін, жалпы төзімділік пен жұмыс қабілетін арттыратынын, сондай-ақ жүрек-қантамыр және жүйке жүйелерінің қалыпты қызметін қолдайтынын көрсетеді.

Басқа зерттеулер де осы нәтижелерді растайды. Авторлар [39] ФЭ-нің айқын инсулинстимуляциялық және антигипергликемиялық белсенділікке ие екенін көрсетіп, олардың қайталап енгізілуі эритроциттер мен гемоглобин деңгейінің қалпына келуін тездететінін және фенилгидразинмен индуцирленген анемия жағдайында қан түзу процестерін жақсартатынын анықтаған.

Иммунологиялық әсер ету жолдарын зерттеу фитоэкдистероидтардың маңызды биологиялық мүмкіндіктерін де айқын көрсетеді. Мәселен, *in vitro* жағдайында жүргізілген зерттеулер [40] фитоэкдистероидтар бар экстракттардың кейбір цитостатикалық препараттармен бірге қолданылғанда тышқандардағы лимфолейкоздың дамуын тежейтінін көрсеткен. Кейіннен бұл қосылыстардың трансплацентарлы енгізілген N-нитрозилмочевинамен шақырылған канцерогенез үдерісін баяулатуға қабілетті екені дәлелденген.

Жұқпалы ауруларға қарсы белсенділігіне қатысты да маңызды деректер бар. С. Осипованың жүргізген зерттеулеріне сәйкес [41], фитоэкдистероидтар лямблиоздың ұзаққа созылған және резистентті түрлерін емдеуде жоғары тиімділік көрсеткен. Бұл олардың инфекциялық ауруларды емдеуде қосымша терапиялық құрал ретінде қолдану мүмкіндіктерін кеңейтеді.

Жалпы ғылыми деректер фитоэкдистероидтердің төмен уыттылығымен, асқазан-ішек жолы жағдайларына тұрақтылығымен, ішек микрофлорасына әсер етпеуімен және ағзадан жедел шығарылуымен сипатталатынын көрсетеді. Биологиялық әсерлерінің кеңдігі мен қауіпсіздігі ФЭ-ты медицинада, спортта, фармакологияда, профилактикалық және клиникалық тәжірибеде қолдануға перспективалы табиғи қосылыстар қатарына жатқызады.

1.3 Экдистероид құрамды субстанциялардың уыттылығы мен қауіпсіздігі

Экдистероидтар полиоксистероидтар класына жатады, ал физиологиялық белсенді полиоксистероидтардың жаңа көздерін іздеу бүгінгі күнде аса өзекті мәселе болып табылады. Бұл қызығушылық олардың фармакологиялық әсерлерінің кең ауқымымен әрі табиғи қосылыстардың маңызды тобы ретінде жоғары ғылыми-практикалық маңызымен түсіндіріледі [42].

Қазіргі ғылыми зерттеулер фитоэкдистероидтардың (ФЭ) биологиялық әсерлерінің кең ауқымға ие екенін және олардың уыттылығының өте төмен деңгейде болатынын айқындайды. Бұл қасиеттері оларды медицинада, сондай-ақ спорттық фармакология саласында қолдануға перспективалы етеді. Клиникалық және клиникаға дейінгі зерттеулер нәтижелері ФЭ организмде жинақталмайтынын, тез метаболизмге ұшырайтынын және негізінен бауыр мен бүйрек арқылы шығарылатынын көрсетеді [43-49].

Фитоэкдистероидтардың қауіпсіздік деңгейі олардың летальді дозасы (LD50) көрсеткішімен де дәлелденеді. LD50 - тәжірибелік жануарлардың 50%-ының өліміне әкелетін зат мөлшерін сипаттайтын маңызды токсикологиялық параметр. Экдистерон үшін бұл көрсеткіш көктамыр ішіне енгізгенде 6,4 г/кг, ал пероральды енгізгенде 9,0 г/кг құрайды. Инокостерон жағдайында LD50 шамамен 7,8 г/кг (іш қуысына енгізгенде) тең [50]. Мұндай жоғары мәндер фитоэкдистероидтардың іс жүзінде уытсыз қосылыстар қатарына жататынын көрсетеді. Сонымен қатар, олардың қауіпсіздігі ағзадан шығарылу уақытының аз болуымен де сипатталады, яғни кеміргіштерде бірнеше минут аралығында, ал күйіс қайыратын жануарларда бір сағаттан аз уақыт ішінде жүзеге асады.

Фитоэкдистероидтардың қауіпсіздігі КСРО мен шетелде жүргізілген ұзақ мерзімді токсикологиялық зерттеулер нәтижесінде дәлелденген. ФЭ-ге бай өсімдіктердің жер үсті бөліктерін жануарлар рационына жоғары мөлшерде енгізуі жағымсыз әсерлер туындатпаған. Сонымен қатар, құрамында 2 %-ке дейін экдистероидтар бар тұқымдарды жануарлар еркін тұтынып, ешқандай физиологиялық бұзылыстар белгілерін көрсетпеген [51-53]. Бұл мәліметтер фитоэкдистероидтардың да, оларды қамтитын өсімдік экстрактілерінің де жақсы көтерімділікке ие екенін көрсетеді.

Жоғары тазартылған (>97 %) экдистеронның фармацевтикалық субстанциясын (BIO101) қолдану арқылы жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулер оның қауіпсіздік деңгейін толық растаған. Еуропада орындалған тәжірибелерде егеуқұйрықтарға 180 тәулік, ал иттерге 270 тәулік бойы тәулігіне 1000 мг/кг дейінгі дозалар пероральды түрде енгізілгенде уытты әсерлер анықталмаған [54-56]. Генотоксикалықты бағалау мақсатында жүргізілген *in vitro* және *in vivo* сынақтарда да теріс әсерлер байқалмаған. Сонымен қатар, «Safety Pharmacology» бағдарламасы шеңберіндегі зерттеулер орталық жүйке жүйесіне, жүрек-қантамыр және тыныс алу жүйелеріне жағымсыз ықпалдың жоқ екенін көрсеткен.

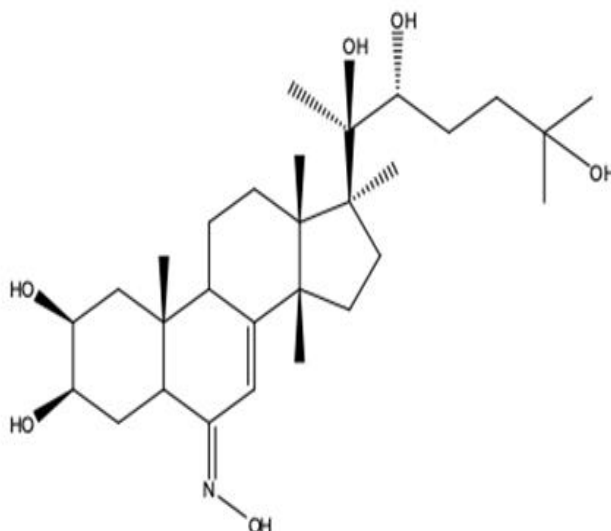
Фитоэкдистероидтардың дәлелденген қауіпсіздігі олардың қолдану мүмкіндіктерін айтарлықтай кеңейтеді. Қазіргі таңда олар менопаузадан кейінгі кезеңдегі әйелдерде гормон алмастыру терапиясының перспективалы баламасы ретінде қарастырылуда, өйткені сүйек, бұлшықет және дәнекер тіндеріне оң әсер етеді әрі дәстүрлі эстрогенді дәрілік заттарға тән жанама әсерлерді туындатпайды [57-60].

Фитоэкдистероидтардың нейропротекторлық қасиеттері де ерекше назар аудартады, бұл оларды нейродегенеративтік ауруларды, ми жарақаттарын және инсультті емдеуде қолдану мүмкіндігін көрсетеді. Сонымен қатар, олардың метаболизмді реттеудегі рөлі, адаптогендік әсері, жүрек-қантамыр жүйесіне оң ықпалы, гипогликемиялық белсенділігі және метаболикалық синдром мен семіздік көріністерін түзетудегі тиімділігі туралы деректер бар. Өртүрлі токсикалық әсерлер кезінде байқалатын айқын антиоксидантты белсенділігі де ғылыми тұрғыдан дәлелденген [61].

Жалпы алғанда, жинақталған зерттеу нәтижелері фитоэкдистероидтардың жоғары қауіпсіздік деңгейімен, жақсы көтерімділігімен және ұзақ уақыт қолданғанда уытты әсердің болмауымен ерекшеленеді. Осы қасиеттеріне байланысты ФЭ қазіргі фармакологияда маңызды зерттеу нысандарының бірі ретінде қарастырылып, болашақта клиникалық тәжірибеде қолдануға перспективалы қосылыстар қатарына жатады.

1.4 20-гидроксиэкдизонды алу, тазарту және оның сипаттамасы

Өсімдіктер құрамында 20-гидроксиэкдизон фитоэкдистероидтардың ең кең таралған әрі, жиі кездесетін өкілі болып саналады. Бұл қосылыс көптеген өсімдік түрлерінде табылғандықтан, оған ғылыми қауымдастық тарапынан тұрақты қызығушылық байқалады. 20-гидроксиэкдизонның әртүрлі елдердегі зерттеушілермен шамамен бір мезгілде бөлініп алынғандықтан, ғылыми әдебиетте оның бірнеше тривиалдық атаулары қатар қолданылады. Оларға бетаэкдизон, коркдизон, экдистерон, полиподин А, изоинокостерон және басқа да атаулар жатады [62]. 20-гидроксиэкдизонның құрылымдық формуласы төменде сурет 3-те көрсетілген.



Сурет 3 - 20-гидроксиэкдизонның құрылымдық формуласы

20-гидроксиэкдизон табиғатта кең таралған қосылыс болғанымен, оны өсімдік шикізатынан бөлу технологиялық тұрғыдан күрделі процесс болып табылады. Бұл, ең алдымен, қосылысты фенолдық заттар, хлорофилдер, липидтер, аминқышқылдары, терпеноидтар және пигменттер сияқты негізгі өсімдік қоспаларынан, сондай-ақ құрылымы ұқсас басқа экдистероидтардан тиімді түрде ажырату қажеттігімен байланысты [63]. Сонымен қатар, өсімдік экстракттарының құрамында полярлығы әртүрлі компоненттердің көп болуы тазарту үдерісінің көпсатылы болуын талап етеді.

20-гидроксиэкдизонның физикалық және химиялық сипаттамалары да оны бөліп алу әдістерін таңдауда маңызды рөл атқарады. Оның суда шектеулі еруі асқазан-ішек жолында баяу сіңірілуіне әкеледі, сондықтан жоғары биологиялық белсенділігіне қарамастан, биожетімділігі төмен деңгейде болып табылады [64]. Осыған байланысты экстракциялау және тазарту технологияларын әзірлеу барысында аталған ерекшеліктер міндетті түрде ескеріледі.

Шикізаттан 20-гидроксиэкдизонды алу үшін әдетте қарапайым алифаттық спирттер - метанол, этанол және су-спирт қоспалары қолданылады. Алғашқы кезеңде сұйық фазалық экстракция жүргізіліп, полярлы және полярсыз компоненттер біртіндеп бөлінеді. Полярсыз заттар көбінесе гексан, жеңіл бензин, хлороформ немесе этилацетат көмегімен, ал полярлы қосылыстар су ерітінділерінен бутанол немесе изопропанол арқылы бөлініп алынады. Алайда бұл тәсілдер фазалардың баяу ажырауы мен көбіктің түзілуіне байланысты қиындықтар туындатуы мүмкін. Осыған байланысты балама ретінде ацетонды пайдалану ұсынылады, яғни ол полярлы қоспаларды тұндырып, 20-гидроксиэкдизонды ерітіндіде сақтайды, нәтижесінде бастапқы тазарту кезеңі жеңілдетіледі.

Алынған табиғи 20-гидроксиэкизонды әрі қарай тазарту үшін көбіне алюминий оксиді негізіндегі колонналық сұйықтық хроматографиясы қолданылады. Элюент ретінде құрамына 0,4-0,8 % су қосылған хлороформ мен этанол қоспасы пайдаланылады. Қосылыстың тазалығы жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) және жоғары тиімділікті сұйықтық хроматографиясы (ЖТСХ) сияқты заманауи әдістермен бақыланады.

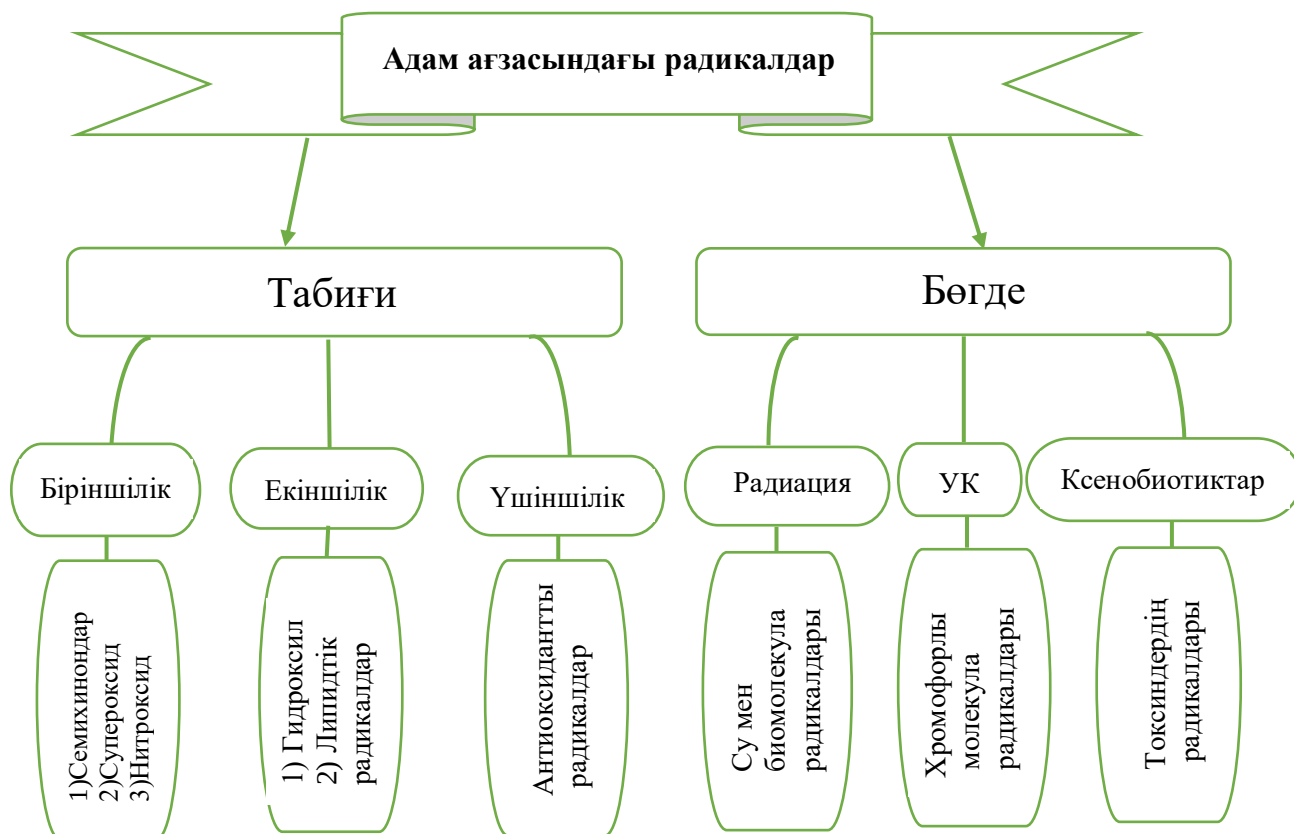
Жұқа қабатты хроматография тікелей және кері фазалы тәсілдерде силикагель немесе C18-силикагель негізінде жүзеге асырылады. Анализ барысында селективтілігі әртүрлі бірнеше қозғалмалы фазалар қолданылады. Анықтау үш түрлі жағдайда орындалады, ол 254 нм ультракүлгін сәулелендіруде, 366 нм толқын ұзындығында ванилин-күкірт қышқылды реагентпен өңдегеннен кейін және күндізгі жарықта жүзеге асырылады. Мұндай кешенді анықтау тәсілі 20-гидроксиэкизонды оның өзіндік флуоресценттік және түстік сипаттамалары бойынша дәл сәйкестендіруге мүмкіндік береді [65].

Қосылыстың құрылымын толық анықтау үшін ультракүлгін (УК) және инфрақызыл (ИК) спектроскопия, ядролық магниттік резонанс (ЯМР), сондай-ақ масс-спектрометрия әдістері қолданылады. ЯМР мен масс-спектрометрия молекуланың құрылымдық және кеңістіктік ерекшеліктерін нақты анықтауға мүмкіндік берсе, УК және ИК спектрлері хромофорлық жүйе туралы маңызды мәлімет береді [66, 67]. Бұл әдістерді кешенді түрде қолдану табиғи стероид тәрізді қосылыстардың құрылымын жоғары дәлдікпен сипаттауға мүмкіндік береді.

1.5 Тотығу стрессі: теориясы мен механизмдері

Бос радикалдардың қартаю үдерісіндегі рөлі туралы алғашқы ғылыми көзқарастар XX ғасырдың 1950-жылдарында Д. Харманның еңбектері негізінде қалыптасты. Ол эндогенді метаболизм барысында түзілетін белсенді оттегі түрлерінің жасушаларда біртіндеп жиналуы қартаюдың негізгі себептерінің бірі болуы мүмкін деген гипотезаны ұсынды [68]. Осы тұжырымдамаға сәйкес, генетикалық және қоршаған орта факторларының ықпалымен ағзадағы бос радикалдардың мөлшері уақыт өте артады, ал олардың артық жиналуы биомолекулалардың зақымдануына, жасушалық құрылымдардың бұзылуына және физиологиялық қызметтердің әлсіреуіне әкеледі. Адам ағзасындағы бос радикалдардың негізгі түрлері сызба 1-де көрсетілген.

Бастапқы кезеңде Харман ұсынған гипотеза ғылыми қауымдастық тарапынан кең қолдау таппады. Алайда 1972 жылы митохондриялардың бос радикалдық тотығу үдерістерінің негізгі көзі екені дәлелденгеннен кейін бұл теорияға деген қызығушылық едәуір артты [69]. Кейінгі зерттеулерде митохондриялардың белсенді оттегі түрлерімен зақымдану деңгейі мен жасушалардың осы молекулаларды бейтараптандыру қабілеті тіршілік ұзақтығын анықтайтын маңызды факторлар болуы мүмкін деген қорытынды жасады.



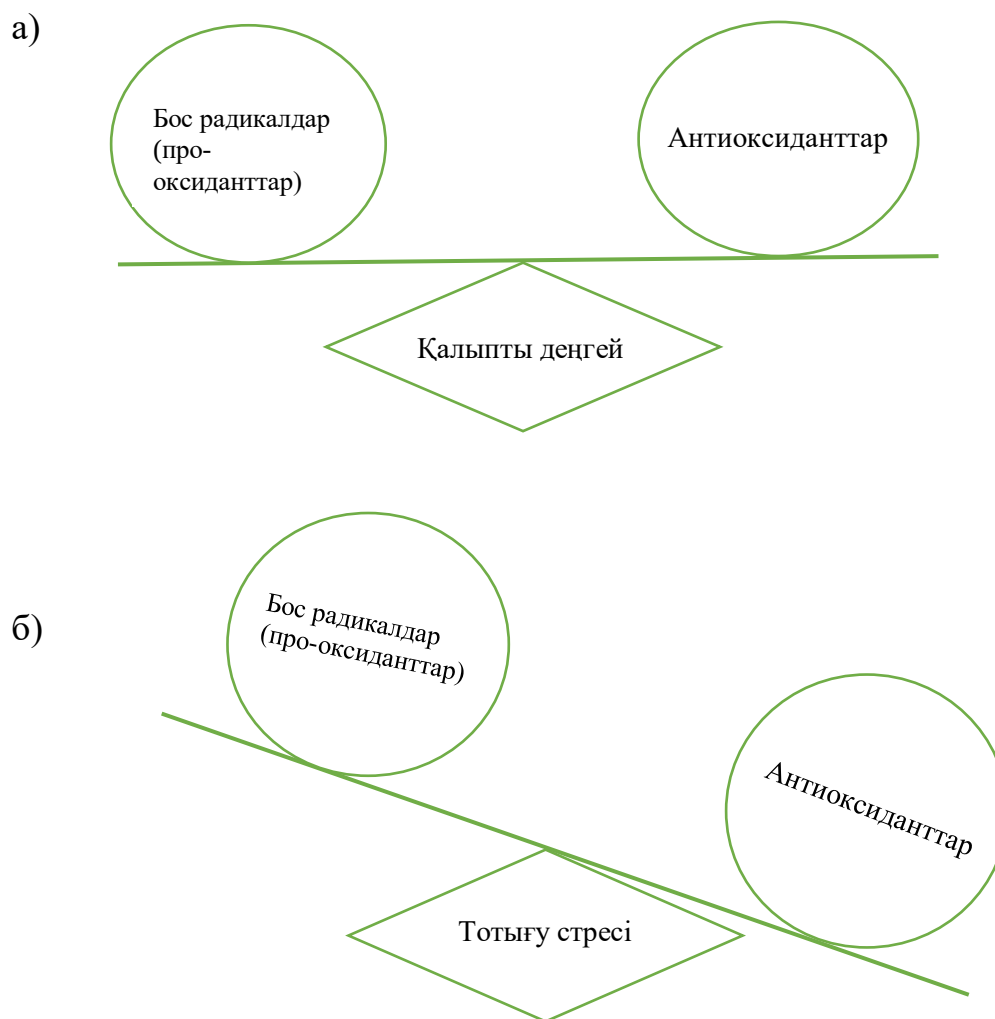
Сызба 1 - Адам ағзасындағы бос радикалдардың түрлері

Жас ұлғаюымен бірге ағзада тотығу стрессінің күшеюі еркін радикалдардың түзілуі мен антиоксидантты қорғаныс жүйесінің мүмкіндіктері арасындағы тепе-теңдіктің бұзылуына әкелетіні анықталған. Мұндай теңгерімсіздік ДНҚ, липидтер және ақуыздардың зақымдануына себеп болып, жасушалардың құрылымдық және қызметтік тұрақтылығын төмендетеді [70]. Бұл зақымдардың жинақталуы тек қартаю үдерістерімен ғана емес, сонымен қатар дене жасушаларындағы мутациялардың пайда болуымен де байланысты. Аталған ғылыми деректер 1998 жылы дене жасушаларындағы мутацияларға негізделген қартаю теориясының қалыптасуына негіз болды, оған сәйкес ұзаққа созылған тотығу стрессі дене жасушаларындағы биологиялық үдерістердің бұзылуына алып келеді [71].

Кейінгі зерттеулер тотығу стрессі туралы түсініктерді айтарлықтай кеңейтті. 2002 жылы Carmeli E. және оның әріптестері «тотығу тепе-теңдігінің алтын үшбұрышы» моделін ұсынды. Бұл модельге сәйкес, еркін радикалдар, антиоксиданттар мен биомолекулалар арасындағы үйлесімді өзара әрекеттесу жасушаның ішкі тепе-теңдігін қамтамасыз етудің басты факторы болып табылады және ағзаны ерте қартаю үдерістерінен қорғайды. Сызба 2-де осы тұжырымдаманың мазмұны көрнекі түрде берілген. Қалыпты физиологиялық жағдайда жүйенің негізгі үш құрамдас бөлігі - еркін радикалдар, антиоксиданттар және биомолекулалар - динамикалық тепе-теңдікте сақталады. Бұл жасушалардың тұрақты қызметін қамтамасыз етіп, олардың құрылымдық

элементтерінің зақымдануын болдырмайды. Ал осы тепе-теңдік бұзылған кезде патологиялық тотығу стрессі дамиды, яғни еркін радикалдар деңгейі антиоксидантты жүйенің бейтараптандыру қабілетінен асып түсіп, нәтижесінде липидтер, ақуыздар және нуклеин қышқылдары зақымданып, әртүрлі бұзылыстар туындайды [72].

Ұсынылған тұжырымдамалық сызба аталған механизмдерді нақты сипаттай отырып, жасушалық тепе-теңдікті сақтауда және тотығу зақымдануының алдын алуда антиоксидантты жүйенің шешуші рөл атқаратынын көрсетеді.



Сызба 2 - Қалыпты жағдайда жүретін тотығу процестерінің үйлесімді балансы (а) және тотығу стрессі кезінде осы тепе-теңдіктің бұзылуы (б).

Жас ұлғайған сайын бұл тепе-теңдік бұзыла бастайды, еркін радикалдардың түзілуі артып, ал антиоксидантты қорғаныс жүйесінің тиімділігі біртіндеп төмендейді [73, 74].

Белсенді оттек түрлерінің шамадан тыс түзілуіне қарсы тұру үшін жасушаларда жоғары деңгейде ұйымдасқан антиоксидантты жүйе (АЖ) қызмет етеді. Оның құрамына супероксиддисмутаза, каталаза және

глутатионпероксидаза сияқты арнайы ферменттер кіреді. Аталған ферменттер еркін радикалдар мен пероксидтерді химиялық тұрғыдан бейтарап әрі қауіпсіз қосылыстарға айналдырады.

Ферменттік қорғаныспен қатар, төмен молекулалы антиоксиданттардың да кең жүйесі әрекет етеді. Олардың қатарына А, С, Е, К, D дәрумендері, флавоноидтар, полифенолдар, коэнзим Q, стероидты гормондар, тиол-дисульфид жүйесінің компоненттері (оның құрамына α -липой қышқылы), таурин, карнозин, ацетил-L-карнитин, ацетилцистеин, сондай-ақ мырыш пен селен сияқты микроэлементтер жатады [75].

Жасуша пайдаланатын оттегінің шамамен 95 %-ы митохондрияларда жүретін тотығу-фосфорлану үдерісі барысында суға дейін тотықсызданады. Бұл процесс жасушаның энергетикалық қажеттіліктерін қамтамасыз етеді [76]. Осы мәліметтердің негізінде митохондриялық қартаю теориясы ұсынылған, оған сәйкес митохондрия қызметінің бұзылуы еркін радикалдардың шамадан тыс түзілуінің негізгі себептерінің бірі болып есептеледі.

Белсенді оттег түрлерінің шамадан тыс түзілуі липидтердің асқын тотығу қарқындылығын арттырады. Соның нәтижесінде диенді конъюгаттар, Шифф негіздері және малонды диальдегид сияқты уытты қосылыстардың жиналуы байқалады. Сонымен қатар, тіндік және жасушалық гипоксия дамып, ол өз кезегінде липидтердің асқын тотығуын одан әрі күшейтіп, зат алмасу бұзылыстарының «тұйық шеңберін» қалыптастырады [77, 78].

Ағзада зақымданған құрылымдарды қалпына келтіруге бағытталған қалпына келтіру механизмдері болғанына қарамастан, айқын тотығу стрессі жағдайында биомолекулалардың барлық негізгі кластары тотығу зақымдануына ұшырайды. Әсіресе, митохондрияларда энергия түзілу үдерістерінің бұзылуына жоғары сезімтал жасушалар айқын зақымдануға ұшырайды.

Жасушадағы тотығу-тотықсыздану тепе-теңдігінің бұзылуы және ыдырау өнімдерінің жиналуы биологиялық сұйықтықтар мен цитоплазманың рН көрсеткішінің қышқыл жаққа ығысуына әкеледі. Мұндай өзгерістер патологиялық тотығу стрессінің маңызды белгілерінің бірі - ацидоздың дамуына себеп болады [79].

1.6 Антиоксиданттардың жіктелуі және әсер ету механизмдері

Антиоксиданттар (АО) - белсенді оттег түрлері мен басқа да жоғары реакцияға қабілетті радикалдармен өзара әрекеттесіп, олардың белсенділігін төмендететін немесе толық залалсыздандыратын заттар. Олардың әсер ету механизмі химиялық құрылымымен, әсіресе еркін радикалдармен байланысуға мүмкіндік беретін функционалдық топтардың болуымен анықталады. Осы қасиеттеріне байланысты антиоксиданттар тікелей және жанама әсер ететін екі негізгі топқа бөлінеді.

Жанама әсер ететін антиоксиданттар негізінен тірі ағзаларда белсенді әсер көрсетеді, алайда *in vitro* жағдайында олардың тиімділігі айтарлықтай төмен деңгейде байқалады. Бұл топқа жататын қосылыстар антиоксидантты ферменттердің белсенділігін арттыруға немесе қалпына келтіруге, белсенді

оттек түрлерінің түзілуін шектеуге, еркін радикалдық тотығу өнімдерінің реакциялық қабілетін төмендетуге, қорғаныш және қалпына келтіруге жауап беретін ақуыздардың қасиетін күшейтуге, сондай-ақ метаболизм тұрақтылығын қамтамасыз етуге қатысады [80].

Тікелей әсер ететін антиоксиданттар құрамында еркін радикалдарды тікелей бейтараптайтын арнайы функционалдық топтар болады. Олар бірнеше негізгі санаттарға бөлінеді [81]:

- Протон донорлары - құрамында қозғалмалы сутек атомы бар қосылыстар. Оларға әртүрлі фенолдар (токоферолдар, флавоноидтар, катехиндер), азотты гетероциклдер (мелатонин, 1,4-дигидропиридин туындылары), сондай-ақ тиолдар (глутатион, цистеин, N-ацетилцистеин және т.б.) жатады.

- Полиенді құрылымды заттар - ретиноидтар мен каротиноидтар - қос байланыстар жүйесі арқылы радикалдармен әрекеттесіп, басқа биомолекулаларды зақымданудан қорғайды.

- Катализаторлар немесе «ферменттік миметиктер» белсенді оттегі түрлерін жаңа радикалдар түзілмей-ақ бейтараптайды. Бұл топқа супероксиддисмутаза мен глутатионпероксидаза жатады және олар төмен концентрацияда да жоғары тиімділік көрсете алады.

- Радикалдарды байланыстыратын қосылыстар қатарына нитрондар (мысалы, фенил-трет-бутилнитрон) жатады және олар радикалдармен әрекеттесіп, тұрақты әрі реакциялық белсенділігі төмен қосылыстар түзеді.

- Хелаторлар немесе комплекс түзушілер ауыспалы валентті металдардың иондарын байланыстырып, металлға тәуелді еркін радикалдық реакциялардың жүруін тежейді [82].

Антиоксиданттарды шығу тегіне қарай ферменттік және ферменттік емес деп бөледі. Ферменттік антиоксиданттар оттегінің қалпына келу тізбегін әртүрлі сатыларда үзіп, реакциялардың дамуын тежейді, ал ферменттік емес антиоксиданттар липидтік және сулы ортада органикалық радикалдарды байланыстырып, олардың әсерін әлсіретеді. Сонымен қатар, мембраналық құрылымдардың тұрақтылығын қамтамасыз ететін токоферолдар, стероидтар және эйкозаноидтар сияқты құрылымдық антиоксиданттар да жеке топ ретінде қарастырылады.

Ферменттік емес антиоксиданттар өз кезегінде эндогенді және экзогенді болып бөлінеді. Эндогенді антиоксиданттарға жасуша ішінде синтезделетін ақуыздар мен пептидтер жатса, экзогенді антиоксиданттар ағзаға тағам немесе биологиялық белсенді қоспалар арқылы түседі [83].

Ерігіштік қасиеттеріне қарай олар суда еритін (С дәрумені, глутатион) және липофильді, яғни майда еритін (Е дәрумені, коэнзим Q10) қосылыстарға бөлінеді. Молекулалық массасына сәйкес төмен молекулалы (С және Е

дәрумендері, билирубин, мелатонин) және жоғары молекулалы (ферритин, церулоплазмин, альбумин, лактоферрин) антиоксиданттарға бөлінеді [84].

Антиоксидантты қорғаныс механизмдерін түсіндіретін басқа да тұжырымдамалар бар. Солардың ішінде екі негізгі бағыт өзекті болып табылады.

Біріншісі - митохондриялық тыныс алу тізбегінде оттегінің жедел жұмсалуды нәтижесінде супероксид радикалының түзілу қарқындылығын төмендетуге бағытталған. Бұл құбылыс протондардың «ағып кетуімен», митохондриялық мембраналардың өткізгіштігінің өзгеруімен немесе тотығу фосфорлануы үдерісінің ажырауымен байланысты болуы мүмкін.

Екіншісі - антиоксидантты жүйелердің үйлесімді әрекетіне негізделеді. Гидрофильді және гидрофобты төмен молекулалы антиоксиданттар мен ферменттердің бірлескен қызметі нәтижесінде белсенді оттегі түрлері және олардың туындылары тиімді түрде бейтараптандырылады. Бұл үдерісте супероксиддисмутаза супероксид радикалын залалсыздандырады, каталаза мен селенге тәуелді глутатионпероксидаза сутегі асқын тотығын ыдыратады, ал глутатион-S-трансфераза, эпоксидгидролаза және альдегиддегидрогеназа сияқты ферменттер екіншілік уытты метаболиттерді залалсыздандыруға қатысады [85-87].

1.7 Бос радикалдар және олардың ағзаға әсері

Бос радикалдар - жасушалық тыныс алу үдерісінде оттегінің қатысуымен түзілетін атомдар немесе молекулалар. Электрон жоғалтқан жағдайда олар белсенді оттегі түрлеріне айналып, жоғары химиялық реакциялық қабілетке ие бөлшектер болады. Мұндай радикалдар ең алдымен липидтік мембраналарға әсер етіп, көршілес молекулалардан жетіспейтін электронды тартып алуға бейім келеді. Нәтижесінде тізбекті реакциялар іске қосылып, жаңа бос радикалдардың түзілуі күшейеді және тіңдердің зақымдану деңгейі артады [88].

Бос радикалдардың деңгейі ағзаның жалпы денсаулық жағдайымен тығыз байланысты. Олардың артық жиналуы тотығу үдерістерінің күшеюіне, биомолекулалардың бұзылуына және түрлі патологиялық жағдайлардың дамуына алып келеді. Сонымен қатар, бос радикалдардың толық болмауы да қолайсыз, себебі олар бірқатар ағза үшін маңызды биохимиялық реакцияларға қатысады. Сондықтан ағзаның қалыпты қызметі үшін олардың түзілуі мен бейтараптануы арасындағы тепе-теңдіктің сақталуы маңызды [89].

Бос радикалдар әртүрлі биомолекулалармен әрекеттеседі. Ақуыздардың тотығуы жасушалардың қартаюын жеделдетіп, сыртқы көрініске әсер етеді, яғни терінің серпімділігі төмендейді, бұлшықет тонусы әлсірейді. ДНҚ-ның зақымдануы генетикалық ақпараттың бұзылуына, мутациялар санының артуына және ісіктердің даму қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Липидтердің және қантамыр эндотелийінің тотығуы атеросклероз, жүректің ишемиялық ауруы, инсульт сияқты жүрек-қантамыр жүйесінің ауруларын, сондай-ақ жүйке және иммундық жүйе қызметінің бұзылыстарын туындатады.

Бос радикалдардың түзілуі көптеген ішкі және сыртқы факторлардың әсерінен артады. Олардың ішінде:

- Ең алғаш себептердің бірі - иондаушы сәулеленудің әсерінен түзілуі.
- Темекі шегудің әсері - никотин мен шайырлар ағза жасушаларын зақымдап, бос радикалдық реакциялардың дамуын қоздырады.
- Қазіргі уақытта бос радикалдардың түзілуінің ең кең таралған себептері ретінде қолайсыз экологиялық жағдайлар мен көліктен бөлінетін заттар қарастырылады.
- Ультракүлгін сәулелену де маңызды факторлардың бірі болып табылады. Оның әсерінен молекулалар тотығып, радикалдарға айналады, бұл терінің тез қартаюына әкеледі.

•Сонымен қатар, стресс те маңызды рөл атқарады. Қолайсыз жағдайларда адреналин мен кортизол сияқты стресс гормондарының шамадан тыс бөлінуі жасушалардың қоректенуі мен тыныс алуын бұзып, бос радикалдардың ағзада жиналуын және таралуын күшейтеді.

Бос радикалдардың шамадан тыс деңгейге жетуінің негізгі салдары - ағзаның қартаю үдерісінің жеделдеуі және функционалдық мүмкіндіктерінің төмендеуі.

Олардың артық мөлшерінің зиянды әсерінен қорғануды антиоксиданттар қамтамасыз етеді. Антиоксиданттар бос радикалдарға электрондарын беріп, оларды тұрақтандырады, ал өздері химиялық тұрақтылығын сақтайды. Соның нәтижесінде молекулалардың бұзылу үдерістері тежеліп, жасушалардың зақымдануы мен тотығу реакцияларының дамуының алдын алады. Бұл қосылыстар ағзаға негізінен өсімдік текті тағамдар, дәрумендер мен минералдар арқылы түседі, сондай-ақ эндогенді түрде синтезделіп, тотығу зақымдануына қарсы көпдеңгейлі қорғаныс жүйесін қалыптастырады.

Антиоксидантты қасиетке ие негізгі қосылыстар:

– α -липой қышқылы - кең спектрлі әсерге ие күшті антиоксиданттардың бірі. Ол басқа антиоксиданттардың белсенділігін қалпына келтіруге қатысып, олардың тиімділігін арттырады. Табиғи көздеріне шпинат, брокколи, қызанақ жатады. Сонымен қатар бұл қосылыс ағзада түзіледі.

– Бета-каротин ағзада антиоксидантты қорғанысқа қатысып қана қоймай, А дәруменінің прекурсоры ретінде қызмет атқарады. А дәрумені адам ағзасында синтезделмейтіндіктен, ол тағам арқылы қамтамасыз етіледі. Алыну көздері: сәбіз, асқабақ, тәтті бұрыш, шпинат, брокколи, жасыл пияз, ақжелкен, соя, бұршақ тұқымдастар, жемістер мен жидектер (өрік, шабдалы, алма, қарбыз, қауын, итмұрын), сондай-ақ дәрілік өсімдіктер.

– С дәрумені (аскорбин қышқылы) - жоғары антиоксидантты белсенділікке ие қосылыс. Ол тотығу-тотықсыздану үдерістерін реттеуге қатысады, қан ұю үдерістеріне қатысады, капиллярлардың өткізгіштігін қалыпқа келтіреді, қан түзілу үшін маңызды және қабынуға қарсы әрі антиаллергиялық әсер көрсетеді. Табиғи көздеріне цитрустық жемістер, жасыл жапырақты көкөністер, брокколи, қырыққабат түрлері, қара қарақат, тәтті бұрыш, жидектер, қызанақ, алма, өрік, шабдалы, хурма, шырғанақ, итмұрын жатады.

– Е дәрумені (токоферол) - липидтердің тотығуын тежейтін күшті антиоксидант. Ол жасуша мембраналарын бос радикалдардың әсерінен қорғайды, оттегінің тиімді пайдаланылуын жақсартады, иммундық жауапты күшейтеді және жүрек-қантамыр ауруларының даму қаупін төмендетеді. Табиғи көздері: өсімдік майлары, жаңғақтар, тұқымдар, дәнді дақылдар.

– Глутатион - аминқышқылдарынан түзілетін трипептид, ағзада түзілетін негізгі антиоксиданттардың бірі. Ол бос радикалдардың, токсиндердің, радиация мен химиялық әсерлердің зиянды ықпалын төмендетуге қатысады.

– Коэнзим Q10 (убихинон) - Е дәруменіне ұқсас антиоксидант, жасушалық энергия түзілуінде маңызды рөл атқарады. Ол иммундық жүйенің белсенділігін арттырып, қан айналымын жақсартады және қартаю үдерістерінің баяулауына ықпал етеді. Алыну көздері: шпинат, бұршақ тұқымдастар. Сонымен қатар ағзада синтезделеді.

– Мелатонин - көпқырлы физиологиялық әсерге ие гормон. Ол стресс жағдайларына бейімделуге көмектеседі, иммундық жүйені қолдайды және қартаю үдерістерінің баяулауына ықпал етеді. Табиғи көздеріне жүгері, күріш, банан, қызанақ, ақжелкен, жаңғақтар, сұлы және арпа өнімдері жатады.

– Селен - антиоксидантты қорғаныс жүйесінде маңызды рөл атқаратын микроэлемент. Ол иммундық жауаптың күшеюіне ықпал етеді және антиоксидантты ферменттердің құрамына кіреді. Көздері: дәнді дақылдар, жаңғақтар.

– Мырыш (Zn) - антиоксидантты жүйенің қалыпты қызметін қамтамасыз ететін маңызды микроэлементтердің бірі. Ол Е дәруменінің тұрақты деңгейін сақтауға және А дәруменінің сіңірілуіне ықпал етеді, сондай-ақ ферменттік және иммундық жүйелердің қызметін реттеуге қатысады. Алыну көздері: дәнді дақылдар, кебек, бұршақ тұқымдастар, жаңғақтар, жемістер мен жидектер, асқабақ тұқымдары [90].

Бірінші бөлім бойынша қорытынды

Әдеби деректерді талдау экистероидтардың құрылымы әртүрлі, кең таралған табиғи стероидтар класына жататынын көрсетеді. Бұл қосылыстар биосфераның түрлі таксономиялық топтарында таралғанымен, олардың ерекше ғылыми қызығушылығы жоғары сатыдағы өсімдіктерде синтезделетін фитоэкистероидтармен байланысты. Дегенмен, экистероидтарды жоғары мөлшерде жинақтайтын өсімдіктер саны көп емес. Мұндай өсімдіктер қатарына *Rhaponticum*, *Serratula* және *Fornicium* туыстары жатады. Аталған өсімдік тектес шикізат түрлері биологиялық белсенді субстанциялар алудың маңызды көзі ретінде сипатталады.

Фитоэкистероидтардың ішіндегі ең кең таралған әрі фармакологиялық тұрғыдан маңызды өкілі - 20-гидроксиэкидизонға (20E) ерекше назар аударылады. Ғылыми деректер 20E-нің адаптогендік, антигипоксикалық, гепатопротекторлық, гипогликемиялық, иммуномодуляциялық, сонымен қатар айқын антиоксидантты әсерлерге ие екенін растайды. Сонымен қатар, оның төмен уыттылығы, организммен жақсы үйлесімділігі және қауіпсіз қолданылуы ғылыми тұрғыдан дәлелденген. Алайда 20E-нің суда төмен ерігіштігі мен пероральды қолдану кезіндегі биожетімділігінің жеткіліксіздігі оны бөліп алу, тазарту және құрылымдық-функционалдық қасиеттерін жетілдірудің жаңа тәсілдерін әзірлеу қажеттілігін арттырады. Осыған байланысты комплекстеуші қосылыстарды қолдануға негізделген әдістер ерекше қызығушылық тудырады.

Тотығу стрессі мен ағзаның антиоксидантты жүйесіне қатысты жинақталған ғылыми деректер бойынша бос радикалдық үдерістердің қартаю жүйесіне және көптеген созылмалы аурулардың дамуына елеулі ықпал ететінін дәлелдейді. Осы тұрғыдан алғанда антиоксидантты және адаптогендік белсенділікке ие фитоэкистероидтар тотығу-тотықсыздану тепе-теңдігінің бұзылыстарын түзетуге арналған табиғи перспективалы қосылыстар ретінде қарастырылады.

Жалпы, әдебиеттерге жүргізілген шолу барысында экистероидтардың құрылымдық ерекшеліктері, олардың өсімдік текті көздері және құрамдық мөлшері жан-жақты сипатталды. Сондай-ақ, бұл қосылыстарды бөліп алу және тазарту әдістері қарастырылды. Экистероидтардың, соның ішінде 20-гидроксиэкидизонның бұрын зерттелген биологиялық белсенділігі мен функционалдық қасиеттері талданды. Сонымен бірге, бос радикалдардың адам ағзасына әсері мен зиянды ықпалы сипатталып, соған байланысты антиоксидантты қасиеттердің әсер ету механизмдері және олардың ағзаға тигізетін пайдалы әсерлері қарастырылды.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬДЫ БӨЛІМ. ЗЕРТТЕУ НЫСАНЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу нысаны

Silene L. туысына жататын (*Caryophyllaceae* тұқымдасы) өсімдіктер экдистероидтарды алуға арналған ең перспективті шикізат көздерінің бірі. Бұл туысқа шамамен 500 түр кіреді, олардың 62-сі Қазақстан аумағында өседі, соның ішінде 12 түрі эндемик өсімдік ретінде танылған. Қазақстандағы флоралық алуантүрліліктің жоғары болуы экдистероидтарға бай өсімдік ресурстарының мол табиғи қорын қалыптастырады әрі оларды перспективалы биологиялық шикізат көзі ретінде қарастыруға негіз болады [91-93].

Осы туыстың ішіндегі ерекше құнды өкілдердің бірі - *Silene wolgensis* (Hornem.) Bess. ex Spreng. Ғылыми зерттеулер бұл өсімдіктің экдистероидтарды қарқынды түрде жинақтайтынын дәлелдейді, олардың концентрациясы 1,76 %-ға дейін жетеді. Осыған байланысты *Silene wolgensis* биологиялық белсенді қосылыстарды жоғары мөлшерде жинақтайтын перспективалы өсімдік ретінде қарастырылып, 20-гидроксиэкдизонның маңызды табиғи көзі болып табылады [94]. Өсімдіктің морфологиялық сипаттамасы сурет 4-те көрсетілген. Аталған түрге деген ғылыми қызығушылық оның тек жоғары экдистероидтық қасиеттерімен ғана емес, сондай-ақ осы қосылыстар негізінде жаңа модификацияланған туындыларын әзірлеу мүмкіндігімен де байланысты. Аталған өсімдіктен бөлініп алынған 20-гидроксиэкдизон негізінде β -циклодекстрин қатысында алынған кешендер мен механокомпозиттік қосылыстар синтезделіп алынды. Бұл қосылыстар жоғары фармакологиялық әлеуетімен және биожетімділігімен ерекшеленеді [95].

Зерттеу мақсатында Еділ сылдыршөбі (*Silene wolgensis* Hornem Bess. ex Spreng, *Caryophyllaceae* Juss. тұқымдасы) өсімдігінің жер үсті бөлігі Қазақстан Республикасының Қарағанды облысы, Қызылқайың ауылының маңында 2025 жылы гүлдеу кезеңінде жиналды. Өсімдіктің түрлік тиесілігі биология ғылымдарының докторы, профессор, Ресей Ғылым академиясы Сібір бөлімшесінің Инженерлік экология институты Кузбасс ботаникалық бағының директоры А.Н. Куприянов тарапынан, сондай-ақ «Фитохимия» ҒӨХ АҚ ботаника және биотехнология зертханасының қызметкерлерімен бірлесіп анықталды. Гербарий үлгілері «Фитохимия» ҒӨХ АҚ гербарий қорында сақтаулы.

Ауада кептірілген және ұсақталған өсімдік шикізатының 2 кг мөлшері 96,2% этил спиртімен мацерация әдісі арқылы төрт рет экстракцияланды. Мацерация көрсетілген массадағы шикізатпен үш мәрте жүргізілді. Орташа массасы 115 г алынған экстракттар алдымен хлороформ қалдықтарын жою мақсатында ыстық этанолмен өңделді, кейін петролей эфирімен тазартылып, соңында изобутанолмен қайта экстракцияланды. Нәтижесінде орта есеппен 55 г сироп тәрізді масса алынды, ол жоғары тиімді сұйық хроматография әдісімен бөлінді [элюент: хлороформ - спирт, 30:1 (1-22 фракциялар), хлороформ - спирт, 5:1 (23-50 фракциялар)].

Балқу температурасы 207-209°C (этилацетат-метанол), меншікті айналу бұрышы $[\alpha]_{D20} = 66,0$ ($c = 1,0$, MeOH). ИҚ-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3320 (ОН), 2950 ($-\text{CH}_2-$), 1650 (конъюгацияланған $\text{C}=\text{O}$), 1450, 1200, 1080, 880. УФ-спектр (EtOH), λ_{max} , нм: 244 ($\lg \epsilon$ 4,10).



4-сурет – *Silene wolgensis* өсімдігі

Мұндай зерттеулерді орындау үшін жоғары тазалық деңгейіне сәйкес келетін химиялық реагенттер мен еріткіштер пайдаланылды. Жұмыста 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPNH, 98%), бутилгидроксианизол (ВНА, 98,5%), аскорбин қышқылы (99%), үшхлорсірке қышқылы (99%), калий гексацианоферрат(III) (99%), темір(III) хлориді (97%), рН 7,4 фосфатты буфер, 96% этанол және басқа да көмекші реактивтер қолданылды.

Зерттеуде қолданылған барлық заттар жоғары тазалық дәрежесіне сәйкес келді, бұл жүргізілген тәжірибелер нәтижелерінің нақтылығы мен сенімділігін қамтамасыз етті.

2.2 20-гидроксиэкдизонның жаңа кетоксим туындыларын алу әдістері және олардың сипаттамалары

Silene wolgensis (Hornem.) Bess. ex Spreng. өсімдігінің жерүсті бөлігін зерттеу барысында оның негізгі экдистероидтық өкілі - 20-гидроксиэкдизон (20E) бөлініп алынды. Алынған табиғи қосылыс кейіннен жаңа туындыларды синтездеу мақсатында кетоксимдеу реакциясына жіберілді.

Кетоксимдеу үдерісі 20E қосылысының гидроксиламин гидрохлоридімен абсолютті этанол ортасында стехиометриялық қатынаста әрекеттесуі арқылы жүргізілді. Реакциялық қоспа 60 °C температурада 72 сағат бойы ұсталып, нәтижесінде оксим туындыларының толық түзілуіне қол жеткізілді. Реакция аяқталғаннан кейін түзілген кристалдық тұнба вакуумдық фильтрация әдісімен Шотт воронкасы арқылы бөлініп алынды. Қосылыстарды қосымша тазарту үшін кристалдар хлороформмен жуылып, тұрақты массаға дейін кептірілді.

Экстракциялау, бөліп алу және кейінгі химиялық модификация нәтижесінде келесі кетоксим туындылары алынды:

– β -циклодекстрин негізіндегі 20-гидроксиэкдизонның кетоксим туындысы (IC-20E- β CD-oxu);

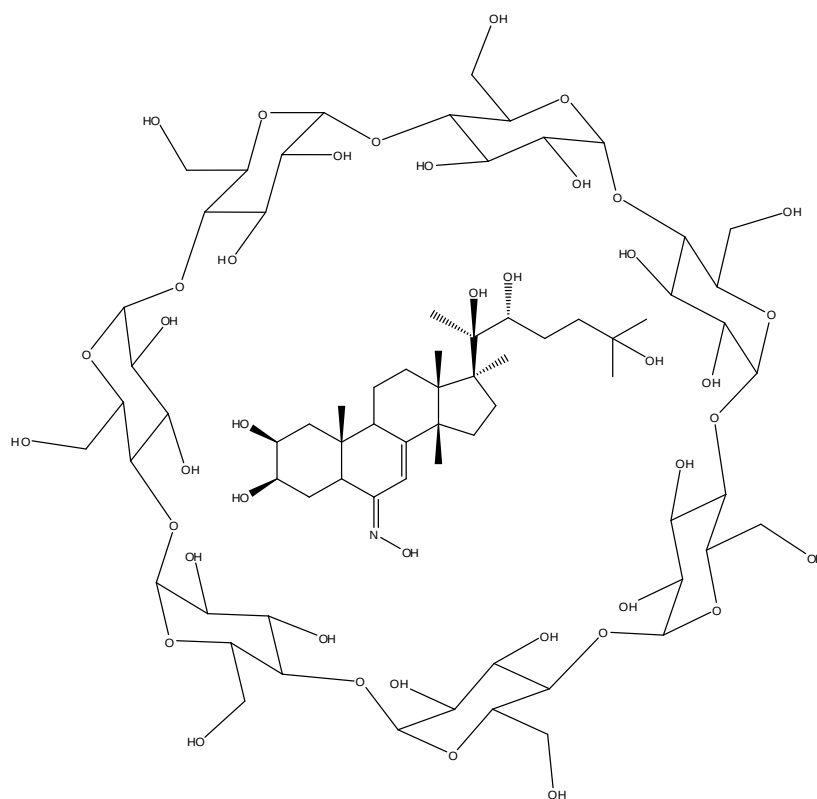
–глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізіндегі 20-гидроксиэкдизонның кетоксим туындысы (МК-20E-Na₂GA-Oxu);

–поливинилпирролидон негізіндегі 20-гидроксиэкдизонның кетоксим туындысы (20E-PVP-Oxu).

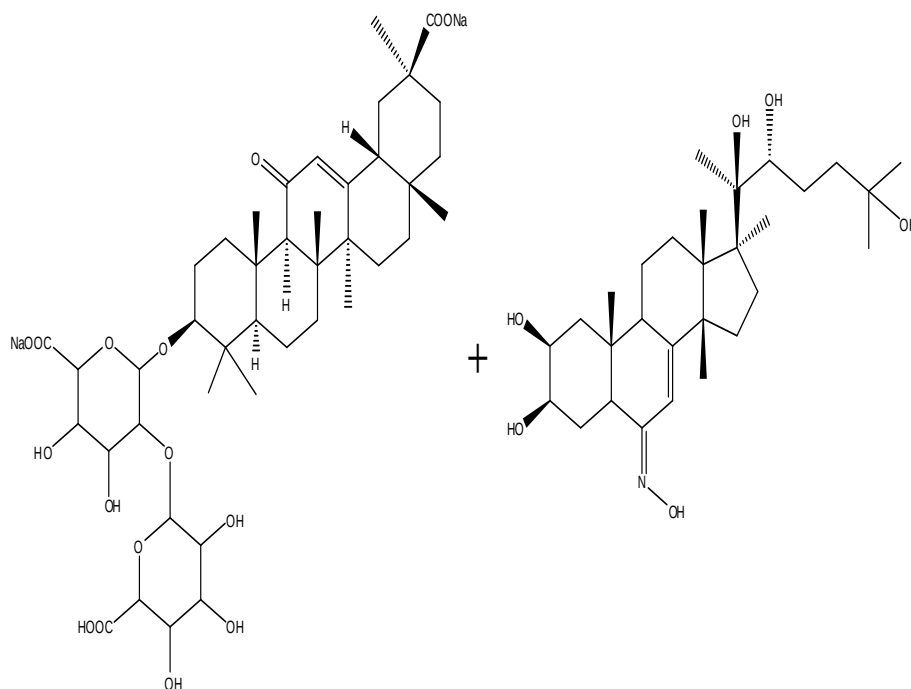
Олардың құрылымдық формулалары сурет 5 -те көрсетілген.

Алынған 20-гидроксиэкдизонның кетоксимді туындылары кейінгі құрылымдық және биологиялық зерттеулердің нысаны ретінде пайдаланылды.

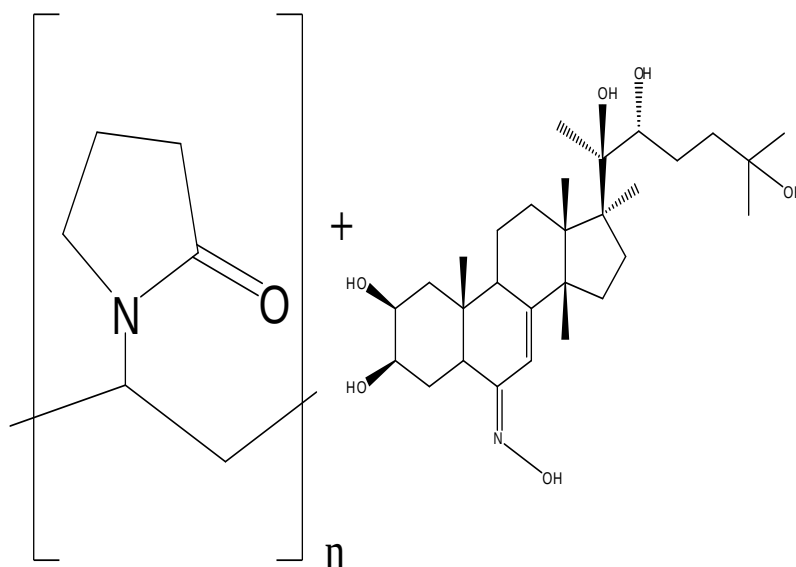
(a)



(ә)



(б)



5-сурет – Жаңа модификацияланған кетоксим туындыларының құрылымдық формулалары: а-(IC-20E-βCD-оxy), ә -(МК-20E-Na,GA-Oxy), б -(20E-PVP-Oxy)

2.3 20-гидроксиэкдизонның және оның жаңа модификацияланған туындыларының антиоксидантты белсенділігін зерттеу

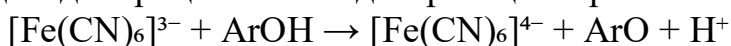
Антиоксиданттарға қызығушылық олардың еркін радикалдарды бейтараптандыру қабілетімен және соның нәтижесінде бірқатар патологиялық жағдайлардың даму қаупін төмендетуімен түсіндіріледі [97]. Қазіргі уақытта тағамдық өнімдерде, биологиялық сұйықтықтарда, тіндерде, дәрілік өсімдік шикізатында және биологиялық белсенді қоспаларда жеке антиоксиданттардың

деңгейін анықтауға мүмкіндік беретін көптеген заманауи әдістер әзірленіп, кеңінен қолданылуда [98].

Қолданыстағы тәсілдердің ішінде FRAP әдісі талдауды жылдам жүргізуге мүмкіндік беруімен, экономикалық тиімділігімен және орындау қарапайымдылығымен ерекшеленеді. FRAP әдісінің аналитикалық сезімталдығы антиоксиданттардың темір иондарын қалпына келтіру қабілетіне негізделген, нәтижесінде спектрофотометриялық талдау арқылы тіркелетін түрлі-түсті кешен түзіледі [99].

FRAP әдісінің маңызды ерекшелігі реакцияның төмен рН мәнінде (шамамен 3,6) қышқыл ортада жүзеге асырылуы болып табылады. Мұндай орта темірдің жоғары ерігіштігін қамтамасыз етіп қана қоймай, электрондардың берілуі үшін оңтайлы шарттар жасайды. Алғашында бұл әдіс қан плазмасының тотықсыздандырғыш қабілетін бағалау үшін қолданылған, алайда кейіннен оның қолдану аясы едәуір кеңейіп, бүгінгі күні ол биологиялық сұйықтықтардың, тағамдық өнімдердің және өсімдік экстракттарының антиоксидантты белсенділігін зерттеуде кеңінен пайдаланылады [100].

Осы жұмыста антиоксидантты белсенділікті FRAP әдісімен анықтау $\text{Fe}^{3+}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ индикаторлық жүйесін қолдану арқылы жүргізілді. Әдістің принципі антиоксиданттардың темір иондарын қалпына келтіру қабілетіне негізделеді. Процесті төмендегі реакциялармен сипаттауға болады:



20-гидроксиэкдизон мен оның кетоксим туындыларының антиоксиданттық қасиеттері *in vitro* жағдайда темір иондарын тотықсыздандыру қабілетіне негізделген FRAP әдісі (Ferric Reducing Antioxidant Power assay) арқылы анықталады. Зерттеу әдістемесі және алынған нәтижелер сурет 6-да көрсетілген:

- Зерттелетін үлгінің 0,25; 0,5; 0,75 және 1,0 мг/мл концентрацияларындағы ерітінділері дайындалды. Әрбір концентрацияға алдын ала дайындалған 2,5 мл фосфатты буфер ерітіндісі (0,2 М, рН 6,6) қосылды.

- Одан кейін реакциялық қоспаға 2,5 мл 1%-дық калий гексацианоферраты (III) ерітіндісі енгізілді.

- Дайындалған қоспа 50°C температурада 25 минут бойы инкубацияланды.

- Инкубация аяқталған соң реакцияны тоқтату мақсатында қоспаға 2,5 мл 10%-дық үшхлорсірке қышқылы қосылды.

- Алынған ерітіндіні 1500 айн/мин жылдамдықта 3 минут центрифугалады.

- Центрифугалаудан кейін ерітіндінің үстіңгі қабатынан 1 мл алынып, оған 1 мл тазартылған су мен 0,5 мл 0,1%-дық FeCl_3 ерітіндісі қосылды.

- FeCl_3 қосылғаннан кейін ерітінді қою жасыл түске боялды.

- Соңғы кезеңде ерітіндінің оптикалық тығыздығы 700 нм толқын ұзындығында Agilent Cary 60 спектрофотометрі көмегімен өлшенді.

– Антиоксидантты белсенділік аскорбин қышқылының белсенділігімен салыстырмалы түрде бағаланды. Сонымен қатар, антиоксиданттық белсенділікті зерттеу нәтижелері бойынша зерттеу актісі рәсімделіп, Қосымша А-да ұсынылды.



Сурет 6 - 20-гидроксиэкдизон және оның кетоксим туындыларының антиоксидантты қасиеттерін анықтау әдісі

2.4 20-гидроксиэкдизонның және оның жаңа модификацияланған туындыларының антирадикалды қасиетін зерттеу

Антиоксиданттар (АО) организмнің қорғаныс және бейімделу механизмдерін қамтамасыз ететін маңызды биологиялық қосылыстардың бірі болып табылады. Антиоксиданттар организмде қалыпты метаболизм процесі барысында эндогенді түрде түзілетін, сондай-ақ токсиндер, қоршаған ортаның ластануы, темекі түтіні, радиация және ультракүлгін сәулелену әсерінен пайда болатын бос радикалдарды бейтараптандыруға қабілетті [101]. Бос радикалдардың шамадан тыс жиналуы биомолекулалардың құрылымдық тұтастығының бұзылуына әкеліп, полиқанықпаған май қышқылдарының тотығуын, ақуыздардың, ДНҚ мен жасушалық мембраналардың зақымдануын туындатады. Нәтижесінде жасушада тотығу тепе-теңдігі бұзылып, патологиялық өзгерістер дамиды. Бос оттекті радикалдардың жиналуы көптеген аурулардың

патогенезінде және қартаю үдерісінің жеделдеуінде маңызды рөл атқаратыны дәлелденген [102, 103]. Стресс, қолайсыз экологиялық факторлар немесе өмір салтына байланысты антиоксидантты жүйенің әлсіреуі радикалдардың зиянды әсерін күшейтеді. Сонымен қатар, антиоксиданттарға бай дәрілік өсімдік өнімдері мен тағамдарды жүйелі қолдану олардың құрамындағы биологиялық белсенді заттардың еркін радикалдық тотығу үдерістерін бәсеңдетуі нәтижесінде оксидативтік стресс көріністерін азайтуға мүмкіндік береді [104].

Антирадикалды белсенділікті бағалауда кең қолданылатын әдістердің бірі DPPH-радикалымен (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) зерттеу жүргізілді. Бұл әдіс антирадикалды қасиеттерді зерттеудің ең алғашқы және ең ақпаратты тәсілдерінің бірі болып саналады [105, 106]. DPPH тұрақты, күлгін түсті бос радикал ретінде сипатталады және электрон немесе сутек атомын қабылдап, тұрақты молекулаға айнала алады [107]. Антиоксидант әсерінен DPPH радикалының түссізденуі антиоксиданттың электрон немесе протон беру қабілетін көрсетеді. Әдіс жоғары іріктемелілігімен ерекшеленеді және бірқатар зерттеушілердің пікірінше, спецификалығы бойынша ABTS әдісінен озық [108]. DPPH радикалының жоғары тұрақтылығы оны спектрофотометриялық зерттеулерде кеңінен қолдануға мүмкіндік беріп, антирадикалды заттарды талдау үшін өте қолайлы етеді [109].

20-гидроксиэкдизонның (20E) жаңа туындыларының антирадикалды белсенділігі Brand-Williams және авторлар (1995) [110] ұсынған әдіс негізінде, белгілі бір модификациялар енгізу арқылы анықталды:

- 0,25-1мг/мл концентрациялар диапазонында дайындалған үлгі ерітінділерінің 0,1 мл аликвотасы 3 мл 6×10^{-5} М DPPH этанолдық ерітіндісіне қосылады.

- Қоспа мұқият араластырылып, 30 минут бойы қараңғы жерде инкубацияланады.

- Инкубация аяқталғаннан кейін ерітіндінің оптикалық тығыздығы анықталды.

- Өлшеулер $\lambda = 520$ нм толқын ұзындығында Agilent Cary 60 спектрофотометрі көмегімен жүргізілді.

- Барлық тәжірибелер үш мәрте қайталанып орындалды.

- Кейін антирадикалды белсенділік (АРА, %) келесі формула бойынша есептелді:

$$ARA (\%) = (A_0 - A_t) / A_0 \times 100,$$

мұнда A_0 - DPPH-ның бақылау ерітіндісінің оптикалық тығыздығы,

A_t - зерттелетін үлгі қосылған ерітіндінің оптикалық тығыздығы.

- Стандартты үлгі ретінде бутилгидроксианизол (ВНА) қолданылып, оның ерітінділері де сәйкес концентрациялар диапазонында дайындалды.

- Үлгі және бақылау ерітінділерінің оптикалық тығыздықтарының айырмашылығы негізінде DPPH-радикалының тежелу дәрежесі пайыздық көрсеткішпен (АРА, %) бағаланды.

20-гидроксиэкдизон (20E) және оның жаңа туындыларының антирадикалды белсенділігін анықтау әдісі сурет 7-де көрсетілген.

Сонымен қатар, антирадикалды белсенділікті зерттеу нәтижелері бойынша зерттеу әктісі рәсімделіп, Қосымша Ә-де ұсынылды.



Сурет 7 - 20-гидроксиэкдизон және оның кетоксим туындыларының антирадикалды қасиеттерін анықтау әдісі

Екінші бөлім бойынша қорытынды

Орындалған жұмыс шеңберінде 20-гидроксиэкдизонды алу және оның жаңа модификацияланған туындыларын синтездеуге байланысты ботаникалық, технологиялық және аналитикалық аспектілер жан-жақты зерттелді. *Silene wolgensis* (Еділ сылдыршөбі) түрінің экдистероидтарды жинақтау деңгейі жоғары және табиғи өсу жағдайларында мақсатты қосылыстардың тұрақты мөлшерін сақтайтыны анықталды. Өсімдіктің жер үсті бөлігінен 20-гидроксиэкдизонның бөлініп алынуы оны әрі қарай химиялық модификациялау мен жаңа туындыларды синтездеу үшін жеткілікті мөлшерде бастапқы зат ретінде қолдануға мүмкіндік беретінін дәлелдеді.

Жүргізілген кетоксимдеу реакциялары мен 20Е-нің кейінгі модификациясы нәтижесінде төрт түрлі өнім алынды: 20-гидроксиэкдизон негізіндегі β -циклодекстринмен кешен түзген кетоксим туындысы, глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізінде алынған механокомпозит және поливинилпирролидон қатысында модификацияланған кетоксим туындысы. Әрбір синтезделген үлгінің сипаттамасы қолданылған технологиялық тәсілдердің алынған өнімдердің жоғары тазалығын, тұрақтылығын және физика-химиялық қасиеттерін мақсатты түрде реттеуге мүмкіндік беретінін көрсетті. Алынған туындылар жақсартылған ерігіштікпен, жоғары дисперстілікпен және сыртқы факторлардың әсеріне төзімділігімен ерекшеленіп, олардың биологиялық белсенділігін әрі қарай зерттеуге негіз болды.

Антиоксидантты және антирадикалды белсенділікті бағалауда қолданылған FRAP және DPPH әдістері қалпына келтіру қасиетіне ие қосылыстарды зерттеудің заманауи талаптарына толық сәйкес келеді және алынған нәтижелердің сенімділігі мен дәлдігін қамтамасыз етеді. Стандартталған реагенттерді, оңтайландырылған талдау шарттарын және спектрофотометриялық бақылауды пайдалану бастапқы 20Е мен оның модификацияланған туындыларының белсенділігін дұрыс салыстыруға мүмкіндік береді.

Антиоксиданттардың әсер ету механизмдері мен бос радикалдық үдерістер туралы теориялық мәліметтер табиғи экдистероидтардың функционалдық қасиеттері жақсартылған жаңа туындыларын әзірлеудің өзектілігін дәлелдейді. Синтез нәтижесінде алынған қосылыстар антиоксидантты белсенділігін, биожетімділігін және бастапқы 20-гидроксиэкдизонмен салыстырғандағы ықтимал фармакологиялық артықшылықтарын әрі қарай зерттеуге перспективалы нысандар болып табылады.

Қорытындылай келе, екінші тарауда жүргізілген зерттеу жұмыстары келесі «Нәтижелер және талқылау» бөлімінде алынған қосылыстардың антиоксидантты және антирадикалды қасиеттерін кешенді бағалауға қажетті ғылыми-тәжірибелік және аналитикалық негізді қалыптастырды.

3. ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ТАЛДАНУЫ

3.1 *In vitro* жағдайында жүргізілген антиоксидантты және антирадикалды белсенділік зерттеулерінің нәтижелері

Осы зерттеуде 20-гидроксиэкдизонның (20E) антиоксидантты (темірді қалпына келтіруші) белсенділігі, сондай-ақ оның негізінде алынған бірнеше модификацияланған туындылардың (β -циклодекстрин негізіндегі, глицирризин қышқылының динарий тұзы негізіндегі және поливинилпирролидон негізіндегі 20-гидроксиэкдизонның кетоксим туындысы механокомпозит түрде модификацияланған өнім) және аскорбин қышқылының (АҚ) белсенділігі FRAP әдісімен төрт концентрацияда (0,25; 0,5; 0,75; 1 мг/мл) бағаланды. Зерттеу нәтижелері Аскорбин қышқылы эквиваленті (AAE)/ml түрінде есептеліп, кесте 2-де және сурет 8-де көрсетілді.

Алынған мәліметтерді талдау келесі маңызды тұжырымдарды жасауға мүмкіндік береді.

1) 20E қосылысының бастапқы күйіндегі қалпына келтіру белсенділігінің төмендігі. Таза күйіндегі 20-гидроксиэкдизон модификацияланған үлгілермен салыстырғанда оптикалық тығыздықтың өте төмен мәндерін көрсетті (кесте 1). Бұл оның FRAP әдісінің шарттарында темірді қалпына келтіру қабілетінің әлсіз екендігін айқындайды.

2) Модификацияланған формалар FRAP әдісінде жоғары тотықсыздандырғыш белсенділік көрсетті. Үш модификацияланған үлгінің барлығы бастапқы 20E-ге қарағанда да, сол концентрациядағы аскорбин қышқылына қарағанда да едәуір жоғары AAE/мл мәндерін көрсетті. Атап айтқанда:

– IC-20E- β CD-оxу қосылысы орташа $2,75 \pm 0,25$ AAE/мл аралығында нәтижелер көрсетті, бұл 20E-нің белсенділігінен әлдеқайда жоғары.

– МК-20E-Na,GA-Оxу негізіндегі туындысы FRAP бойынша ең жоғары нәтижелерге ($3,89 \pm 0,10$ AAE/мл) ие болып, зерттелген үлгілер ішінде көшбасшы болды.

– 20E-PVP-Оxу негізіндегі механокомпозитта жоғары қалпына келтіру қабілетін көрсетті ($3,70 \pm 0,28$ AAE/мл).

Бұл нәтижелер β -циклодекстринмен кешен түзу, глицирризин қышқылының динарий тұзымен және поливинилпирролидонмен модификациялау тәсілдері 20E-нің қасиеттерін едәуір өзгертетінін әрі оның $\text{Fe}^{3+}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$ жүйесін қалпына келтіру қабілетін арттыратынын дәлелдейді.

3) Аскорбин қышқылымен (бақылау) салыстыру. Экспериментте бірдей концентрацияларда қолданылған аскорбин қышқылы төмен AAE/мл мәндерін ($2,1955 \pm 0,0600$) көрсетті, ал модификацияланған үлгілердің белсенділігі одан бірнеше есе жоғары болды. FRAP әдісі бойынша нәтижелер AAE/мл түрінде көрсетілгендіктен, бұл модификацияланған туындылардың масса бірлігіне шаққандағы темір иондарын тотықсыздандыру қабілетінің аскорбин қышқылымен салыстырғанда жоғары екенін көрсетеді. Бұл айырмашылық модификацияланған экдистероидтардың жоғары қалпына келтіру қабілетімен, сондай-ақ β -циклодекстрин, глицирризин қышқылының динарий тұзы және

поливинилпирролидонның қосымша әсерімен немесе олардың өзара синергиялық ықпалымен байланысты болуы ықтимал.

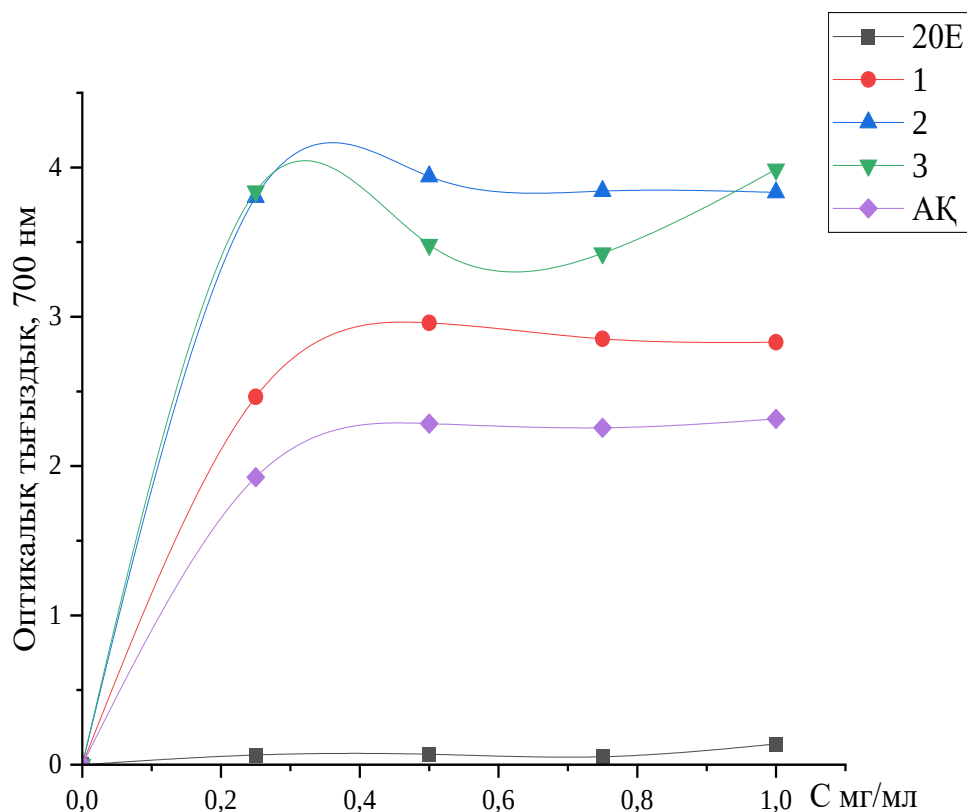
4) Белсенділіктің концентрацияға тәуелділігі. Көпшілік үлгілер үшін 0,25-1 мг•мл⁻¹ диапазонында ААЕ/мл мәндерінің салыстырмалы түрде тұрақты болуы байқалды. Бұл құбылыс FRAP реакциясының қанығу шегіне ерте жетуімен немесе реакциялық жүйеде тепе-теңдіктің жылдам орнауымен түсіндірілуі мүмкін. 20Е үшін 1 мг•мл⁻¹ концентрацияда шамалы өсім байқалғанымен, оның абсолюттік белсенділігі төмен деңгейде қалып отыр.

Жалпы алғанда, алынған нәтижелер 20Е-ды модификациялау оның антиоксидантты потенциалын айтарлықтай арттыратынын дәлелдейді және зерттелген жаңа туындыларды биологиялық белсенділігі жоғары перспективалы қосылыстар қатарына жатқызуға мүмкіндік береді.

Кесте 2 - 20-гидроксиэкдизонның және оның туындыларының 4 концентрациядағы оптикалық тығыздығының (ААЕ/мл) өзгерісі.

ААЕ - аскорбин қышқылы эквиваленттері (ААЕ)/мл

№	Атауы	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл	0,75 мг/мл	1 мг/мл
1	20– гидроксиэкдизон	0,0647±0,0044	0,0694±0,0144	0,0539±0,0037	0,1387±0,0798
2	β-циклодекстрин негізіндегі 20- гидроксиэкдизон ның кетоксим туындысы	2,4642±0,3834	2,9591±0,3070	2,8524±0,5202	2,8291±0,1243
3	Глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізіндегі 20- гидроксиэкдизон ның кетоксим туындысы	3,8024±0,4082	3,9391±0,3900	3,8412±0,1574	3,8326±0,3007
4	Поливинилпирро- лидон негізіндегі 20- гидроксиэкдизон ның кетоксим туындысы	3,8400±0,4822	3,4820±0,6538	3,4251±0,5165	3,9874±0,8247
5	АҚ	1,925±0,05	2,284±0,06	2,257±0,06	2,316±0,07



8 - сурет – 20-гидроксиэкдизонның және оның туындыларының антиоксидантты белсенділігін аскорбин қышқылының эквиваленті бойынша салыстырмалы талдау.

Зерттеуге енгізілген үлгілер: 20E; IC-20E- β CD-оxу (1); МК-20E-Na,GA-Оxу (2); 20E-PVP-Оxу (3); АҚ.

Сонымен қатар, осы зерттеу жұмысында 20-гидроксиэкдизонның (20E) және оның модификацияланған туындыларының - β -циклодекстрин негізіндегі, глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізінде, сондай-ақ поливинилпирролидон (ПВП) негізінде алынған кетоксим туындылары - антирадикалды белсенділігі бағаланды. Қосымша салыстырмалы үлгі ретінде синтетикалық антиоксидант ВНА (бутилгидроксианизол) қолданылды. Антирадикалды әсер тұрақты бос радикал DPPH-ты бейтараптандыру қабілеті бойынша анықталды. Зерттеу төрт түрлі концентрацияда (0,25-1,0мг/мл) жүргізілді. Алынған нәтижелер радикалдың тежелу пайызымен (%) сипатталып, кесте 3-те және сурет 9-да ұсынылды, бұл зерттелген үлгілердің антирадикалды тиімділігін салыстыруға мүмкіндік береді.

Жиналған деректерді талдау 20E-нің табиғи формасы мен оның модификацияланған туындылары арасында айқын белсенділік айырмашылығы бар екенін көрсетті. Кестелік және графикалық материалдар құрылымдық модификациялар мен әртүрлі тасымалдаушы жүйелерді қолдану 20E-нің бос радикалдармен әрекеттесу тиімділігін едәуір арттыратынын дәлелдейді.

Табиғи 20-гидроксиэкдизон ең төмен антирадикалды белсенділік көрсетті: концентрация 0,25 мг/мл-ден 1 мг/мл-ге дейін артқанда DPPH тежелуі небәрі 66 %-дан шамамен 79,14 %-ға дейін ғана өсті. Бұл 20Е-нің еркін радикалдарды тиімді бейтараптандыру қабілеті модификацияланған туындыларынан төмен екенін көрсетеді.

20Е-нің кетоксим туындысының β -циклодекстринмен кешені айтарлықтай жоғары антирадикалды әсер көрсетті. Ең төмен концентрацияда-ақ DPPH радикалының тежелуі шамамен 94 % болды және концентрацияның ұлғаюымен айтарлықтай өзгермеді. Мұндай динамика кешен түзілуінің жоғары тиімділігін және белсенді молекуланың қолжетімділігінің артқанын көрсетеді.

Глицирризин қышқылының динатрий тұзымен алынған механокомпозит тежелу деңгейі 94,95-95,57 % аралығында тұрақты сақталды.

ПВП негізінде алынған механокомпозит одан да жоғары нәтижелер көрсетті: 95,78 % деңгейінде жоғары антирадикалды әсер көрсетті. Бұл поливинилпирролидонның белсенді затты тиімді таратуға және оның тұрақтылығын арттыруға ықпал ететінін дәлелдейді.

20Е-нің барлық модификацияланған формалары бақылау антиоксидантынан айтарлықтай басым болды (ВНА тежелуі 80,7-83,7 %). Демек, модификацияланған экдистероидтар синтетикалық стандарттан да жоғары тиімділік көрсетуі олардың болашағын айқындайды.

Жалпы антирадикалды белсенділік келесідей реттеледі:

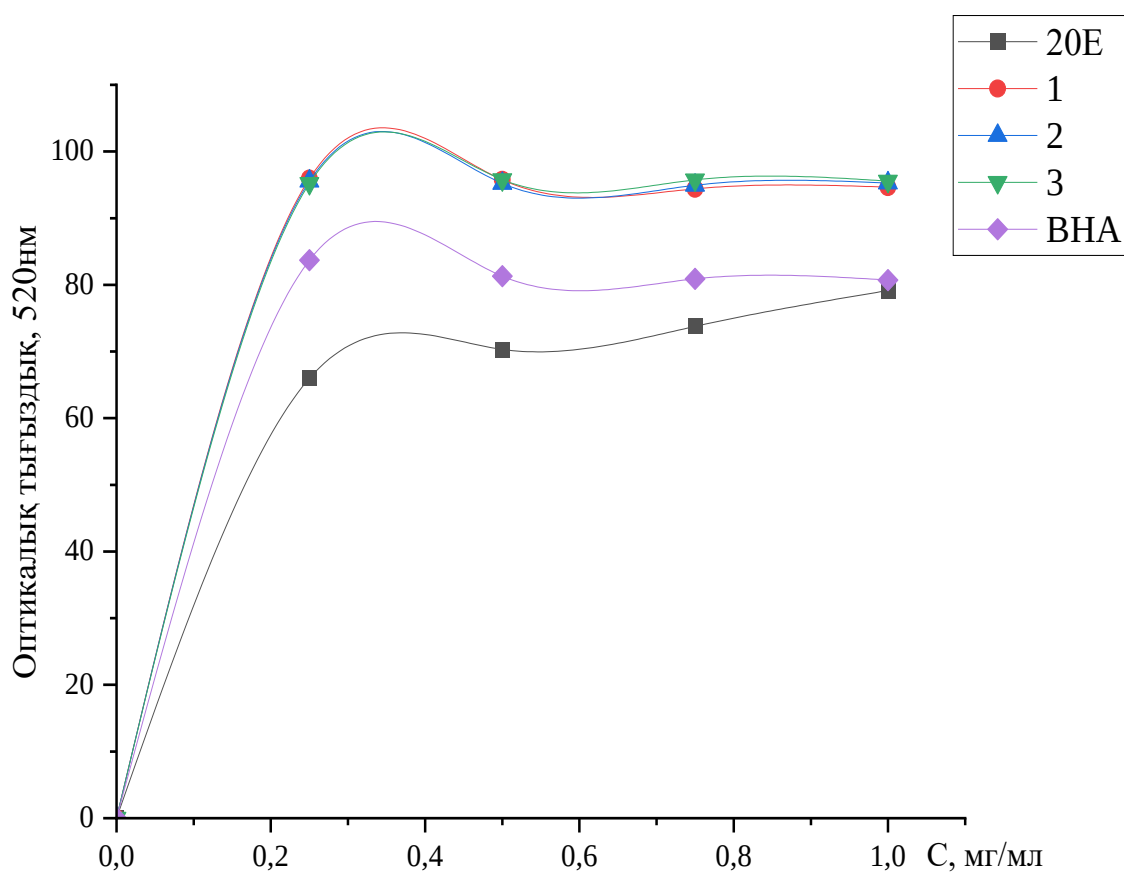
$20E-PVP-Ox \geq MK-20E-Na,GA-Ox \geq IC-20E-\beta CD-Ox \geq VNA \geq 20E$.

Осылайша, алынған нәтижелер табиғи 20-гидроксиэкдизонның антирадикалды белсенділігі төмен екенін, ал оның модификацияланған формалары айтарлықтай жоғары тиімділік көрсететінін дәлелдейді. Бұл химиялық модификация және қолайлы тасымалдаушыны таңдау экдистероидтардың антиоксидантты әсерін бірнеше есе арттыра алатынын көрсетеді және болашақта жоғары белсенді антирадикалды дәрілік заттарды жасауға нақты ғылыми негіз қалайды.

Кесте 3 - Концентрацияларға байланысты антирадикалды белсенділік (%)

№	Атауы	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл	0,75 мг/мл	1 мг/мл
1	20 – гидроксиэкдизон	66,00	70,30	73,76	79,14
2	β -циклодекстрин негізіндегі 20-гидроксиэкдизонның кетоксим туындысы	95,94	95,75	94,42	94,66

3	Глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізіндегі 20-гидроксиэкдизонның кетоксим туындысы	95,57	95,21	94,95	95,27
4	Поливинилпирролидон негізіндегі 20-гидроксиэкдизонның кетоксим туындысы	95,22	95,78	95,75	95,56
5	ВНА	83,7	81,3	80,9	80,7



Сурет 9 - 20-гидроксиэкдизонның және оның туындыларының антирадикалды белсенділігін ВНА эквивалентінде салыстырмалы талдау.
Зерттеуге енгізілген үлгілер: 20E; IC-20E- β CD-оxу (1); МК-20E-Na,GA-Оxу (2); 20E-PVP-Оxу (3); ВНА.

Жүргізілген эксперименттік зерттеулердің нәтижелерін қазіргі ғылыми әдебиеттермен салыстыру алынған деректердің объективтілігін және олардың жалпы ғылыми үрдістермен үйлесетіндігін айқын көрсетеді. Көптеген зерттеулерде табиғи күйіндегі 20-гидроксиэкдизонның антирадикалды әсері төмен екендігі атап өтіледі. Бұған мысал ретінде [111] жұмысында көрсетілгендей, 20E DPPH радикалын бейтараптандыруда әлсіз реакция беріп, FRAP көрсеткіштері де төмен деңгейде қалып қойған. Химиялық модификацияланған экдистероидтардың тиімділігі жоғары болатыны туралы Khairullina және әріптестерінің нәтижелері де осы қорытындыны қуаттайды [112]. Авторлар функционалдық топтарды өзгерту арқылы экдистероид молекуласының электрондық донорлық қабілеті мен радикалдармен әрекеттесу потенциалы айтарлықтай артатынын көрсеткен.

Фитозекдистероидтары бар өсімдік экстрактілерін зерттеген жұмыстар да осы тенденцияны растайды. Мысалы, құрамында фенолдық және полифенолдық қосылыстары бар өсімдік экстрактілері антирадикалды әсер бойынша жеке бөлінген 20E-ден әлдеқайда жоғары белсенділік танытады [113]. Бұл феномен экстрактілердегі қосымша антиоксидантты компоненттердің синергетикалық әсерімен түсіндіріледі. Дәл осындай үрдіс осы зерттеудің нәтижелерінде де байқалды, яғни бастапқы 20E әлсіз антирадикалды қасиет көрсетсе, модификацияланған формалары тұрақты және жоғары активтілік танытты.

Глицирризин қышқылының қатысуымен алынған механокомпозит ерекше назар аударуға тұрарлық. Әдебиеттерге сәйкес, глицирризин қышқылының өзі DPPH әдісінде айқын жоғары белсенділік көрсетпейді [114], соған қарамастан алынған механокомпозитте антирадикалды белсенділік жоғарғы деңгейге жетеді. Бұл арада екі компоненттің - модификацияланған 20E және глицирризин қышқылының динатрий тұзы- қосарланған синергетикалық әсері анық байқалады. Бұдан бөлек, глицирризин және глицирретин қышқылдарының антиоксидантты қасиеттерін талдаған жұмыстар олардың тиімділігі дозалық тәуелділікке ие екенін, бірақ өздігінен шектеулі деңгейде болатынын көрсеткен [115, 116].

β -циклодекстринмен түзілген қосылыстарға қатысты әдеби мәліметтер толық сәйкес келеді. Jo, Ferreira және Wang авторларының еңбектерінде көрсетілгендей, β -циклодекстринмен кешен түзу биомолекулалардың ерігіштігін, тұрақтылығын және реакциялық қолжетімділігін арттырады [117-119]. Бұл факторлар антиоксидантты әсердің күшеюіне тікелей ықпал ететіні дәлелденген. Зерттелген IC-20E- β CD-оху кешені де салыстырмалы концентрация диапазонында жоғары және тұрақты антирадикалды белсенділік көрсетті.

20E-PVP-Оху негізіндегі механокомпозиттерде әдебиеттердегі мәліметтерді қайталайды. Бірқатар жұмыстарда поливинилпирролидон органикалық молекулалардың беткі таралуын және ортадағы тұрақтануын жақсартып, олардың биологиялық қолжетімділігін арттыратыны дәлелденген [120]. Бұл зерттеуде поливинилпирролидон негізіндегі форма жоғары

ингибирлеу қабілетімен сипатталды, бұл полимердің антиоксидантты процестерде тиімді көмекші матрица бола алатынын көрсетеді.

Қолданылған әдістердің дұрыстығы да заманауи әдебиетпен расталады. Jafri және Tang еңбектерінде DPPH және FRAP әдістерінің әр түрлі класстағы антиоксиданттарды бағалауда жоғары сенімділікке ие екендігі, алынған нәтижелердің қайталанғыш және салыстырмалы сипатта болатыны көрсетілген [121, 122]. Бұл зерттеуде осы әдістердің қолданылуы алынған эксперименттік мәліметтердің ғылыми негізділігін күшейтеді.

Жалпы алғанда, әдебиетпен салыстыру нәтижелері мына қорытындыны нақты айқындайды:

- табиғи 20Е әлсіз антирадикалды агент;
- құрылымдық модификация оның антиоксидантты потенциалын едәуір арттырады;
- β -циклодекстрин, глицирризин қышқылының динатрий тұзы және поливинилпирролидон белсенділікті күшейтетін тиімді туындылар болып табылады;
- синергетикалық әсер көптеген модификацияланған формалардың ВНА сияқты синтетикалық антиоксиданттан да жоғары белсенділік көрсетуіне әкеледі.

3.2 Химиялық құрылымның биологиялық белсенділікке әсері

20-гидроксиэкдизонның (20Е) құрылымдық ерекшеліктерін және оның негізінде синтезделген модификацияланған туындыларды талдау олардың антирадикалды және антиоксидантты белсенділіктеріндегі айырмашылықтарды ғылыми тұрғыдан түсіндіруге мүмкіндік береді. Белсенділік деңгейі, ең алдымен, молекуланың химиялық құрылысына, функционалдық топтардың табиғатына, кеңістіктік конфигурациясына және қолданылған кешен түрлерімен өзара әрекеттесу ерекшеліктеріне тәуелді. Әрбір үлгінің құрылымын алынған зертеу нәтижелерімен салыстыру молекулалық деңгейде жүргізілген модификациялардың қосылыстардың биологиялық белсенділігіне тікелей ықпал ететінін нақты көрсетеді.

1) 20-гидроксиэкдизон молекуласының табиғи әлсіз антиоксидантты және антирадикалды қасиеті.

20Е - бірнеше гидроксил топтары мен екі карбонил фрагменті бар көпоксигенді стероид. Полярлы топтардың көп болуына қарамастан, оның молекулалық құрылымы айқын антиоксидантты әсер көрсетуге қолайлы емес.

Ең алдымен, 20Е құрамында фенолдық антиоксиданттарға тән ароматты немесе π -конъюгацияланған жүйе жоқ. Мұндай құрылымдар электрондарды тұрақтандырып, оларды молекула бойымен таратуға мүмкіндік береді. 20Е молекуласында мұндай тұрақтандырушы механизмдер болмағандықтан, радикал түрлері жоғары энергиялы әрі тұрақсыз күйде қалады.

Сонымен қатар, молекулада фенолдық емес, алифаттық гидроксил топтары басым. Сондықтан олар сутек атомын оңай бере алмайды және түзілген радикалды тұрақты күйде ұстай алмайды.

Қатаң стероидты қаңқа электрон тығыздығын қайта бөлуге мүмкіндік бермейді, бұл оның тотықсыздандырғыш қабілетін төмендетеді. Бұған қоса, 20Е-нің суда нашар еруі реакцияға қабілетті функционалдық топтардың қолжетімділігін төмендетеді.

Осы факторлардың жиынтығы табиғи 20Е-нің антирадикалды белсенділігінің төмен (66-79%) және FRAP әдісінде әлсіз тотықсыздандырғыш ($0,0817 \pm 0,042$) қасиетінің толық түсініктемесін береді. Бұл құрылымдық шектеулер оны модификациялау немесе тиісті тасымалдаушылармен біріктіру қажеттілігін айқындайды.

2) β -циклодекстрин негізіндегі құрылымдық өзгерістің белсенділікке әсері.

20Е-ды кетоксим туындысына айналдыру және ары қарай β -циклодекстринмен (β -ЦД) кешен түзу оның антиоксидантты қасиетін едәуір күшейтеді. Бұл нәтиже молекулалық деңгейдегі бірқатар факторлармен түсіндіріледі.

β -циклодекстрин 20Е-нің гидрофобты бөлігін қамти отырып, оны су ортасында біркелкі таратады. Мұның нәтижесінде молекуланың функционалдық топтары реакцияға қолжетімді болады. Кристалдық құрылымының төмендеуі де ерігіштікті арттырып, антирадикалды реакциялардың тиімділігін жоғарылатады.

Кетоксим тобы ($C=N-OH$) бастапқы карбонил тобымен салыстырғанда айқын электрон донорлық қасиетке ие. Бұл FRAP және DPPH әдістерінің әсер ету принциптерінде маңызды рөл атқаратын электронды немесе сутекті тасымалдау қабілетінің артуына ықпал етеді.

Циклодекстрин матрицасының өзі тұрақтандырушы элемент ретінде әрекет етіп, радикалдық аралық формаларды сутектік байланыстар арқылы ұстап тұрады.

Осы факторлардың үйлесуі нәтижесінде IC-20Е- β CD-оху кешені 94,42-95,94% деңгейінде антирадикалды белсенділік көрсетіп, темір иондарын тотықсыздандыру қабілеті бойынша ($2,75 \pm 0,25$) табиғи 20Е-ден ($0,0817 \pm 0,042$) анағұрлым жоғары көрсеткіштерге жетті. Демек, супрамолекулалық ұйымдасу антиоксидантты потенциалдың жоғарылауына тікелей ықпал етеді.

3) Глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізіндегі туындының құрылымдық ерекшелігі.

Глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізіндегі 20Е кетоксим туындысы да жоғары белсенділік көрсетті (94,95-95,57%).

Глицирризин қышқылының динатрий тұзының құрылымында көптеген гидроксил, карбоксилат және гликозидтік топтардың болуы оның суда жақсы еруіне және радикалдарды тиімді тұрақтандыруына мүмкіндік береді. Сонымен қатар, бұл қосылыс өздігінен де табиғи антиоксидант болып табылады.

Осылайша, бұл жүйеде 20Е мен глицирризин қышқылының динатрий тұзының бірлескен әсері байқалып, электрон тасымалдау процестері күшейеді.

FRAP нәтижелері бойынша бұл туынды ең жоғары көрсеткіштердің бірін көрсетті ($3,89 \pm 0,10$), бұл оның күшті тотықсыздандырғыш қасиетін дәлелдейді.

4) 20E-PVP-Оху механокомпозитінің жоғары антирадикалды белсенділігі.

Поливинилпирролидонмен (ПВП) алынған механокомпозит зерттелген үлгілер ішінде ең жоғары антирадикалды және антиоксидантты белсенділік көрсетті.

Механохимиялық өңдеу кезінде 20Е аморфты күйге өтеді және ПВП матрицасында молекулалық деңгейде таралады. Аморфтану энергияны төмендетіп, заттың жылдам еруіне және реакция ортасына тез өтуіне мүмкіндік береді. Бұл - DPPH радикалымен әрекеттесу жылдамдығын арттыратын негізгі себеп.

Поливинилпирролидонның лактам тобы ($-C=O-N-$) 20Е-нің гидроксил және оксим топтарымен сутектік байланыстар түзе алады. Нәтижесінде аралық радикал формалар тұрақтанып, электрон немесе протон беру реакциясы жеңілдейді.

Жоғары дисперстілік, үлкен беткі аудан және полимер матрицасының тұрақтандырушы әсері механокомпозитке 95,22-95,78% деңгейіндегі антирадикалды белсенділік көрсетеді. Маңыздысы - бұл әсер синергетикалық сипатқа ие, яғни алынған композицияның белсенділігі жеке компоненттердің әрқайсысының әсерінен асып түседі.

3.3 Фармацевтика мен клиникалық тәжірибеде қолдану мүмкіндіктері

Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде 20-гидроксиэкдизонның (20Е) модификацияланған туындылары бастапқы қосылысқа қарағанда айтарлықтай жоғары антирадикалды және антиоксидантты белсенділік көрсететіні дәлелденді. Бұл тұжырым алынған композицияларды әрі қарай фармакологиялық және клиникалық зерттеу үшін перспективалы нысандар қатарына жатқызуға негіз береді [123]. Белсенділіктің артуы молекуланың құрылымын химиялық түрлендірумен (кетоксим тобының енгізілуі) қатар, оның физика-химиялық күйін оңтайландырумен, яғни табиғи тасымалдаушылармен кешен немесе механокомпозиттер түзу тікелей байланысты, бұл қазіргі ғылыми әдебиетте көрсетілген табиғи қосылыстардың тиімділігін арттыру әдістеріне толық сәйкес келеді [124].

Әдеби деректер экдистероидтардың, соның ішінде 20Е-нің биологиялық белсенділігінің кең спектрін растайды, яғни адаптогендік, метаболизмді реттеуші, антигипоксантаы, кардио- және гепатопротекторлық, нейропротекторлық әсерлері бірқатар эксперименттік және клиникалық жұмыстарда дәлелденген [125]. Экдистероидтардың физикалық төзімділікті арттыруы, бұлшықет массасы мен күшін көбейтуі, сондай-ақ түрлі модельдерде тотығу стрессті айтарлықтай төмендетуі олардың созылмалы стресс, гипоксия, энергетикалық алмасудың бұзылыстары сияқты патофизиологиялық жағдайларда қолданылу әлеуетін кеңейтеді [126]. Клиникалық зерттеулер 20Е негізіндегі кейбір дәрілік заттардың жоғары қауіпсіздік деңгейін және жақсы

биологиялық төзімділігін көрсетеді [127], бұл қосылыстардың дәрілік заттар ретінде әрі қарай жетілдірілу мүмкіндігін арттырады.

Оксидативтік стресстің жүрек-қантамыр, эндокриндік, нейродегенеративтік және жасқа байланысты аурулардың дамуындағы жетекші рөлін ескере отырып [128], 20Е-нің модификацияланған формаларының айқын антирадикалды және темір-тотықсыздандырғыш қасиеттері оларды цитопротекторлық және антиоксидантты әсерге ие жаңа фармакологиялық заттарды құру үшін маңызды ғылыми база ретінде қарастыруға мүмкіндік береді [129].

Кетоксим туындысының глицирризин қышқылының динарий тұзы механокомпозиті антирадикалды белсенділік пен FRAP әдісі темірді қалпына келтіру қабілеті бойынша ең жоғары нәтижелер көрсетті. Глицирризин қышқылының клиникалық тәжірибеде ұзақ уақыт бойы гепатопротекторлық және қабынуға қарсы препарат ретінде қолданылып келе жатқаны [130], ал созылмалы бауыр аурулары жағдайында тотығу стресі мен қабынуды төмендететіні туралы деректердің жеткілікті болуы [131] алынған нәтижелердің практикалық маңызын айтарлықтай арттырады. Осыған байланысты модификацияланған 20Е мен глицирризин қышқылының динарий тұзы бір кешенде бірігуі созылмалы гепатит, стеатогепатит, метаболикалық синдром және бауырдың басқа да зақымдануларында қолдануға бағытталған жаңа препараттарды әзірлеудің негізі бола алады [132]. Клиникаға дейінгі зерттеулерді токсикалық және метаболикалық гепатиттің эксперименттік модельдерінде жүргізу ғылыми тұрғыдан негізделген әрі перспективалы бағыт болып табылады.

Кетоксим туындысының β -циклодекстринмен кешені концентрация ауқымының барлық диапазонында жоғары және тұрақты антиоксидантты белсенділік көрсетті. β -циклодекстринмен фармацевтикалық тәжірибеде қауіпсіздігі дәлелденген, нашар еритін биологиялық белсенді заттардың ерігіштігі мен биожетімділігін арттыру үшін кең қолданылатын қосымша компонент екені белгілі [133]. Циклодекстриндермен супрамолекулалық кешен түзу белсенді заттың тұрақтылығын арттырумен қатар, оның фармакокинетикалық қасиеттерін жақсартады, сіңірілу жылдамдығы мен толықтығын арттырады [134]. Біздің тәжірибеде алынған кешеннің жоғары белсенділігі оны метаболикалық, эндокриндік және оксидативтік бұзылыстардың алдын алуға арналған пероральды препараттарды әзірлеуге перспективалы платформа ретінде қарастыруға мүмкіндік береді [135].

Поливинилпирролидон (ПВП) негізіндегі механокомпозит аморфты құрылымымен, жоғары дисперстілігімен және белсенді молекуланың полимерлік матрицада тұрақтануымен ерекшеленеді. Бұл факторлар 20Е-нің өзара әрекеттесу қабілетін, ерігіштігін және биожетімділігін айтарлықтай арттырады [136]. Белсенді затты аморфты күйге көшіру, оның полимермен молекулалық деңгейде байланысуы және кеңейген беттік аймақ Поливинилпирролидонмен механокомпозитті антиоксидантты және антирадикалды белсенділігін күшейтеді [137]. Сондықтан бұл механокомпозит

тотыңғу стрессі, қабыну реакциялары, ишемиялық зақымданулар сияқты жедел патологиялық жағдайларда қолдануға арналған тез әсер ететін дәрілік заттарды әзірлеуге жарамды перспективалы нысан болып есептеледі [138].

Жалпы алғанда, қазіргі әдебиет пен алынған эксперименттік деректерді салыстыру модификацияланған 20Е туындыларын келесі бағыттарда әрі қарай зерттеудің мақсаттылығын көрсетеді:

- саркопения, бұлшықет әлсіздігі, жасқа байланысты бұлшықет атрофиясы және қалпына келу кезеңіндегі гиподинамия;

- бауырдың созылмалы зақымданулары, онда тотығу стрессі патогенездің жетекші механизмі болып табылады;

- метаболикалық синдром және оның асқынулары (дислипидемия, инсулинге төзімділік, эндотелий дисфункциясы);

- созылмалы жүйелік қабыну мен оксидативтік стресс тән жағдайлар постинфекциялық синдром, постстрестік бұзылыстар және жасқа байланысты ерте функционалдық өзгерістер [139].

4 ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген зерттеу *Silene wolgensis* өсімдігінен бөлініп алынған 20-гидроксиэкдизонды (20Е) кешенді түрде талдауға және оның антиоксидантты пен антирадикалды белсенділігін арттыруға бағытталған жаңа модификацияланған формаларын әзірлеуге арналды. Алынған нәтижелер жиынтығы табиғи қосылыстар химиясы мен олардың ықтимал фармакологиялық қолданылуына қатысты бірқатар ғылыми тұрғыдан маңызды тұжырымдар жасауға мүмкіндік береді.

Біріншіден, *Silene wolgensis* өсімдігінің экдистероидтарға бай перспективалы өсімдік шикізаты екені дәлелденді. Бұл түрдің 20Е-ны жоғары мөлшерде жинақтайтыны анықталып, мақсатты химиялық түрлендірулер жүргізуге жеткілікті деңгейде табиғи қосылыс алуға мүмкіндік берді. Ұсынылған экстракциялау және бөлу әдістемесінің нәтижесінде жоғары тазалықтағы 20-гидроксиэкдизон бөлініп алынып, ол кейін кетоксим туындыларын синтездеу мен кешендік формаларды алуда тиімді пайдаланылды.

Екіншіден, бастапқы 20Е-нің антирадикалды және антиоксидантты әсері шектеулі екені анықталды. FRAP және DPPH әдістерімен жүргізілген зерттеулер бастапқы қосылыстың электрон беру және бос радикалдарды залалсыздандыру қабілеті төмен екенін көрсетті. Бұл оның молекулалық құрылым ерекшеліктерімен, судағы нашар ерігіштігімен және радикалдарды тұрақтандыратын функционалдық топтардың жеткіліксіздігімен түсіндіріледі.

Үшіншіден, 20Е-ні модификациялау оның биологиялық белсенділігін айтарлықтай күшейтетіні дәлелденді. Алынған формалар - кетоксим туындысының β -циклодекстринмен туындысы (IC-20Е- β CD-оху) ($2,75 \pm 0,25$ ААЕ), глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізіндегі туынды (МК-20Е-Na,GA-Оху) ($3,89 \pm 0,10$ ААЕ) және поливинилпирролидон негізіндегі механокомпозит (20Е-PVP-Оху) ($3,70 \pm 0,28$ ААЕ) - темірді тотықсыздандыру қабілеті бойынша бір-бірінен ерекшеленіп, ең жоғары белсенділік глицирризин қышқылының динатрий тұзы негізіндегі туындыда байқалды. DPPH радикалын тежеу қабілетін бағалау нәтижесінде поливинилпирролидон негізіндегі 20Е-PVP-Оху механокомпозиті ең жоғары антирадикалдық белсенділік көрсетіп, оның тиімділігі 95,22–95,78% аралығында анықталды. Салыстырмалы түрде, бастапқы 20Е үшін бұл көрсеткіш 66,00–79,14%, IC-20Е- β CD-оху туындысы үшін 94,42–95,94%, ал МК-20Е-Na,GA-Оху негізіндегі туынды үшін 94,95–95,57% деңгейінде болды. Алынған нәтижелер бастапқы 20Е-мен салыстырғанда айтарлықтай жоғары екенін көрсетті. Белсенділіктің артуы функционалдық топтардың электрондық қасиеттерінің өзгеруімен, ерігіштіктің жақсаруымен, тұрақты сутектік байланыстардың түзілуімен және полимерлік немесе супрамолекулалық матрицаларда радикалдық аралық өнімдердің тұрақтануымен түсіндіріледі.

Төртіншіден, алынған нәтижелер заманауи ғылыми әдебиетте сипатталатын табиғи стероидтардың циклодекстриндерге, полимерлік тасымалдаушыларға немесе механокомпозиттік жүйелерге енгізілуі олардың биожетімділігін және функционалдық белсенділігін арттырудың тиімді тәсілі

екендігі жөніндегі тұжырымдармен толық айқындалады. Бұл зерттеу экистероидтардың құрылымдық байланысының маңызын және олардың биологиялық потенциалын күшейту үшін құрылымдық модификацияның рөлін айқын көрсетеді.

Бесіншіден, модификацияланған 20E туындылары жоғары тиімді антиоксидантты және цитопротекторлық агенттер ретінде практикалық тұрғыдан қолдануға перспективалы екені анықталды. Тотығу стрессінің метаболикалық, жүрек-қантамырлық, нейродегенеративтік және қабынулық аурулардың дамуындағы жетекші рөлін ескере отырып, алынған қосылыстар болашақ клиникаға дейінгі зерттеулерге лайықты ықтимал нысандар ретінде қарастырылуы мүмкін. Әсіресе, МК-20E-Na,GA-Оху және 20E-PVP-Оху негізіндегі механокомпозиттердің синергетикалық әсері мен тұрақты жоғары белсенділігі олардың клиникалық бағытта зерттелуінің өзектілігін күшейтеді.

Қорытындылай келе, табиғи экистероидтарды мақсатты химиялық түрлендіру және оларды заманауи фармацевтикалық тасымалдаушылармен біріктіру олардың антиоксидантты әсерін және биологиялық маңыздылығын тиімді арттыратын әдіс екенін көрсетеді. Алынған мәліметтер экистероидтардың құрылымдық-химиялық қасиеттері туралы ғылыми түсініктерді кеңейтеді және тотығу стрессі жағдайларын түзетуге бағытталған жаңа дәрілік заттарды әзірлеудің берік негізін қалайды.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР:

1. Володин В.В. Фитоэкдистероиды - вторичные метаболиты растений, структурные аналоги гормонов линьки насекомых (междисциплинарный взгляд к пониманию функций) // Материалы VI съезда Общества физиологов растений России «Современная физиология растений: от молекул до экосистем». - Сыктывкар, 2007. - Ч. 3. - С. 154-156.
2. Соловьева А.Г., Еримбетов К.Т., Обвинцева О.В. и др. Физиологические механизмы действия и перспективы применения фитоэкдистероидов в медико-биологических технологиях // Проблемы биологии продуктивных животных. - 2021. - № 1. - С. 26-40.
3. Тимофеев Н.П. Фитоэкдистероиды и их потенциал в качестве фитогенных субстанций // Растения как источник фитобиотиков и фармпрепаратов для животных. - Киров: ФГБНУ ФАНЦ Северо-Востока им. Н.В. Рудницкого, 2022. - С. 32-79.
4. Хасанова Э.Р., Колчина Г.Ю., Мовсумзаде Э.М. Исторический обзор выделения и идентификации фитоэкдистероидов // НефтеГазоХимия. - 2025. - № 1-2. - С. 14-17.
5. Hanumidi E.I., Klimahin G.I., Korotkih I.N. Sravnitel'naja produktivnost' travostoev serpuhi vencenosnoj, introducirovannoj v Moskovskoj oblasti // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. - 2015. - № 10. - P. 22-25.
6. Urbanska M., Nawrot J., Dawid-Pac R. et al. Detection of pharmacological active compounds of the Asteraceae family and their chemotaxonomical implications // Journal of Plant Sciences. - 2014. - Vol. 2, № 5. - P. 187-191.
7. Vanyolos A., Beni Z., Dekany M., Simon A., Bathori M. Novel ecdysteroids from *Serratula wolffii* // The Scientific World Journal. - 2012. - P. 1-5.
8. Mjagchilov A.V., Sokolova L.I., Gorovoj P.G. Kolichestvennoe opredelenie flavonoidov v nadzemnoj chasti *Serratula coronata* L. // Материалы II междунар. интернет-конф. «Биотехнология. Взгляд в будущее». - Казань, 2013. - С. 224-225.
9. Komissarova E.Yu., Vandyshchev V.V., Miroshnikova E.A. et al. Farmakognosticheskoe izuchenie plodov serpuhi vencenosnoj // Vestnik RUDN. Ser. Agronomiya i zhivotnovodstvo. - 2014. - № 3. - P. 20-28.
10. Николаева Г.Г., Шантанова Л.Н., Николаева И.Г. и др. Левзея одноцветковая и серпуха васильковая - перспективные экдистероидсодержащие растения // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2014. - № 3. - С. 91.
11. Nikolaeva I.G., Nikolaeva G.G., Garmaeva L.L., Tsybiktartova L.P. *Rhaponticum uniflorum* and *Serratula centauroides* as bases of new adaptogenic remedies // Mongolian Pharmacy and Pharmacology. - 2015. - № 2. - P. 89.
12. Цыбиктарова Л.П., Тараскин В.В., Николаева И.Г. и др. Липиды *Serratula centauroides* L. // Химия природных соединений. - 2016. - № 2. - С. 257.
13. Цыбиктарова Л.П., Тараскин В.В., Николаева И.Г. и др. Компонентный состав эфирного масла *Serratula centauroides* L. // Химия природных соединений. - 2016. - № 6. - С. 966.

14. Николаева И.Г. и др. Определение содержания экистероидов методом хроматоспектрофотометрии // Журнал аналитической химии. - 2017. - Т. 72. - № 8. - С. 733-741.
15. Коломиец Н.Э., Елманова Т.А. Стандартизация листьев вахты // Фармация. - 2016. - Т. 65. - № 2. - С. 8.
16. Балагозян Э.А., Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Определение стероидов в корневищах крапивы двудомной // Фармация. - 2016. - Т. 65. - № 2. - С. 18.
17. Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Рязанова Т.К., Саньков А.Н. Количественное определение антрахиноновых гликозидов // Хим.-фарм. журнал. - 2016. - Т. 50. - № 10. - С. 47.
18. Леонидова Ю.А. и др. Изучение биологически активных свойств экстрактов *Serratula coronata* L. // Материалы XXI конгресса «Человек и лекарство». - М., 2014.
19. Трифонов Ю.А. и др. Противоязвенное действие экстракта *Serratula coronata* L. // Материалы XXI конгресса «Человек и лекарство». - М., 2014.
20. Володин В.В., Матаев С.И. Экистероидсодержащие растения - источники адаптогенов // Вестник биотехнологии. - 2011. - Т. 7. - № 2. - С. 52-59.
21. Molokhova E.I., Lipin D.E., Sorokina Y.V. Pharmaceutical development of phytoecdysteroid preparations // Problems of Biological Medical and Pharmaceutical Chemistry. - 2022. - Vol. 25. - № 8. - P. 3-9.
22. Веськина Н.А., Одинокоев В.Н. Трансформации экистероидов // Журнал органической химии. - 2012. - Т. 48. - № 9. - С. 1141-1165.
23. Пилип Л.В. и др. Совместное применение фитоэкистероидов в свиноводстве. - 2017.
24. Рамазонов Н.Ш. и др. Химия и технология получения фитоэкистероидов. - Ташкент: Fan va texnologiya, 2016. - С. 3-5.
25. Becker E., Plagge E. Über das die pupariumbildung auslösende hormon der fliegen // Biol. Zbl. - 1939. - Vol. 59. - P. 326-341.
26. Butenandt A., Karlson P. Isolation of insect metamorphosis hormone // Z. Naturforsch. - 1954. - Vol. 9. - P. 389-391.
27. Karlson P. Mode of action of hormones // Perspectives in Biology and Medicine. - 1963. - Vol. 6. - P. 203-214.
28. Nakanishi K. et al. Structure of ponasterone A // Chem. Commun. - 1966. - № 24. - P. 915-917.
29. Galbraith M., Horn D. Insect-moulting hormone from plant // Chem. Commun. - 1966. - № 24. - P. 905-906.
30. Dinan L. et al. Cucurbitacins as steroid hormone antagonists // Biochemical Journal. - 1997. - Vol. 327. - P. 643-650.
31. Ecdybase: The Ecdysteroid Database [Электронный ресурс]. – URL: <https://ecdybase.org/>
32. Тулеуов Б., Турдыбеков К., Хабдолла Г. и др. Строение и стереохимия фитоэкидизона из смолевки // Журнал общей химии. - 2014. - Т. 84. - № 4. - С. 704-707.

33. Темиргазиев Б.С., Кучакова К., Байжигит Ю.А. и др. Биодоступность и структурное исследование комплексов гидроксиэкдизона с циклодекстринами // *Steroids*. - 2019. - Т. 147. - С. 37-41.
34. Тимофеев Н.П. Потенциал экдистероидсинтезирующих растений // *International Agricultural Journal*. - 2021. - № 6. - С. 46-112.
35. Маматханов А.У., Шамсутдинов М.-Р., Шакиров Т.Т. Выделение экдистерона из *Rhaponticum carthamoides* // *Химия природных соединений*. - 1980. - № 5. - С. 528-529.
36. Dinan L., Dioh W., Veillet S., Lafont R. 20-Hydroxyecdysone: therapeutic potential // *Biomedicines*. - 2021. - Vol. 9. - № 5. - P. 492.
37. Ханумиди Е.И. Биологически активные вещества *Serratula coronata* L. // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. - 2017. - Т. 20. - № 7. - С. 3-7.
38. Brekhman I., Dardymov I. Plant substances increasing resistance // *Annual Review of Pharmacology*. - 1969. - Vol. 9. - P. 419-430.
39. Molokovskij D., Davydov V., Khegay M. Antidiabetic activity of plant extracts // *Rastitelnye Resursy*. - 2002. - Vol. 38. - № 4. - P. 15-28.
40. Vershinina S. Effect of *Leuzea* extract on lympholeukosis // *Voprosy Onkologii*. - 1967. - Vol. 13. - № 5. - P. 99-101.
41. Osipova S. et al. Ecdysten in giardiasis treatment // *Meditinskaya Parazitologiya*. - 2002. - № 1. - P. 29-33.
42. Глашкин А.В. и др. Экдистероиды *Silene guntensis* // *Вестник КазНМУ*. - 2014. - № 5. - С. 44-47.
43. Gadzhieva R. et al. Anabolic action of plant preparations // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. - 1995. - Т. 58. - № 5. - С. 46-48.
44. Syrov V. et al. Effect of phytoecdysteroids on liver function // *Farmakologiya i toksikologiya*. - 1986. - Т. 49. - № 3. - С. 100-103.
45. Plotnikov M. et al. Effect of *Rhaponticum* extract on blood properties // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. - 2001. - Т. 64. - № 6. - С. 45-47.
46. Molokovskij D. et al. Antidiabetic activity of plant extracts // *Rastitelnye Resursy*. - 2002. - Т. 38. - № 4. - С. 15-28.
47. Kolečkar V. et al. Antiplatelet activity of flavonoids // *Drug and Chemical Toxicology*. - 2008. - Vol. 31. - № 1. - P. 27-35.
48. Maimeskulova L., Maslov L. Anti-arrhythmic effect of phytoadaptogens // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. - 2000. - Т. 63. - № 4. - С. 29-31.
49. Vershinina S. Effect of *Leuzea* extract on lympholeukosis // *Voprosy Onkologii*. - 1967. - Т. 13. - № 5. - С. 99-101.
50. Lafont R., Dinan L. Practical uses for ecdysteroids // *Journal of Insect Science*. - 2003. - Vol. 3. - P. 1-30.
51. Koudela K. et al. Effect of ecdysteroids on quails // *European Journal of Entomology*. - 2013. - Т. 92. - № 1. - С. 349-354.

52. Selepcova L. et al. Effect of Rhaponticum diet on rats // *European Journal of Entomology*. - 2013. - Т. 92. - № 1. - С. 391-397.
53. Slama K. et al. Anabolic effects of ecdysteroids // *Experientia*. - 1996. - Т. 52. - С. 702-706.
54. Лафонт Р. и др. Фармацевтический экстракт 20-гидроксиэкдизона, его применение и способ приготовления: заяв. пат. FR3065644 А1 США. - 2020. [Электронный ресурс].
55. Абубакиров Н.К. и др. Тонизирующий препарат с фитоэкдистероидами: патент СССР SU 1312774 А1, 1980.
56. Володин В.В., Сидорова Ю.С., Мазо В.К. 20-гидроксиэкдизон как адаптоген // *Вопросы питания*. - 2013. - Т. 82. - № 6. - С. 24-30.
57. Hu J. et al. Protective effects of 20-hydroxyecdysone // *J. Cell Biochem*. - 2010. - Vol. 111. - № 6. - P. 1512-1521.
58. Kapur P. et al. Effects of β -ecdysone on bone tissue // *Phytomedicine*. - 2010. - Vol. 17. - № 5. - P. 350-355.
59. Nsimba R.Y. et al. Ecdysteroids as antioxidants // *J. Biochem. Mol. Toxicol*. - 2008. - Vol. 22. - № 4. - P. 240-250.
60. Seidlova-Wuttke D. et al. Metabolic effects of 20-OH-ecdysone // *J. Steroid Biochem. Biol*. - 2010. - Vol. 119. - P. 121-126.
61. Kormosh N. et al. Effect of plant extracts on immunity // *Phytotherapy Research*. - 2006. - Vol. 20. - № 5. - P. 424-425.
62. Vincze I. et al. *Magyar Kémikusok Lapja*. - 1982. - Vol. 37. - P. 542-546.
63. Lafont, R.; Morgen, E.D.; Wilson, I.D. Chromatography of ecdysteroids // *J. Chromatogr*. - 1994. - Vol. 658. - P. 31-53.
64. Еримбетов К.Т. и др. Наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона // *Проблемы биологии продуктивных животных*. - 2020. - № 3. - С. 106-113.
65. Bathori M. et al. Characterization of 20-hydroxyecdysone // *Current Medicinal Chemistry*. - 2000. - Vol. 7. - № 12. - P. 1305-1312.
66. Lafont R., Beydon P. Recent advances in arthropod physiology. - New Brunswick: Rutgers University Press, 1990. - P. 455.
67. Girault J.P., Lafont R. Ecdysteroids analysis // *J. Insect Physiology*. - 1988. - Vol. 34. - P. 701-719.
68. Harman D. Aging theory // *Journal of Gerontology*. - 1957. - Vol. 2. - P. 298-300.
69. Sastre J. et al. Oxidative stress and aging // *Free Radical Research*. - 2000. - Vol. 32. - P. 189-198.
70. Weinert B.T., Timiras P.S. Theories of aging // *J. Appl. Physiol*. - 2003. - Vol. 95. - P. 1706-1716.
71. Beckman K.B., Ames B.N. The free radical theory of aging matures // *Physiological Reviews*. - 1998. - Vol. 78. - P. 547-581.
72. Carmeli E., Coleman R., Reznick A.Z. The biochemistry of aging muscle // *Experimental Gerontology*. - 2002. - Vol. 37. - P. 477-489.
73. Ivanova D.G., Yankova T.M. Free radical theory of aging // *Folia Medica*. - 2013. - Vol. 55. - № 1. - P. 33-41.

74. Viña J, Borras C, Abdelaziz KM, Garcia-Valles R, Gomez-Cabrera MC. Free radical theory of aging revisited // *Antioxidants & Redox Signaling*. -2013. - Vol. 19. - № 8. - P. 779-787.
75. Тюзиков И.А. Окислительный стресс как механизм старения // *Вопросы диетологии*. - 2017. - Т. 7. - № 1. - С. 47-54.
76. Тюзиков И.А. Митохондриальная дисфункция и старение // *Казахский фармацевтический вестник*. - 2014. - № 20. - С. 4-5.
77. Владимиров Ю.В., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // *Успехи биологической химии*. - 2009. - Т. 49. - С. 341-388.
78. Меньщикова ЕБ, Ланкин ВЗ, Зенков НК, Бондарь ИА, Круговых НФ, Труфакин ВА. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. - М.: Слово, 2006. -376 с.
79. Калинин СЮ, Ворслов ЛО, Тюзиков ИА, Тишова ЮА. Окислительный стресс и старение // *Фарматека*. - 2014. - № 6.- С. 45-56.
80. Шахмарданова С.А. и др. Антиоксиданты: классификация и свойства // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. - 2016. - № 3. - С. 4-15.
81. Прадедова Е.В., Ишеева О.Д., Салаяев Р.К. Антиоксидантная система растений // *Физиология растений*. - 2011. - Т. 58. - № 2. - С. 177-185.
82. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Классификация антиоксидантов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. - 2003. - Т. 66. - С. 66-70.
83. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы окисления // *Успехи современной биологии*. - 1993. - Т. 113. - С. 442-455.
84. Гудков С.В., Брусков В.И., Куликов А.В., Бобылёв А.В., Куликов Д.А., Молочков А.В. Биоантиоксиданты // *Альманах клинической медицины*. - 2014. - № 31. - С. 61-64.
85. Загоскина Н.В., Назаренко Л.В. Активные формы кислорода у растений // *Вестник МГПУ*. - 2016. - № 2. - С. 9-23.
86. Скулачев В.П. Концентрация кислорода в клетке // *Биохимия*. - 1994. - Т. 59. - С. 1910-1913.
87. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Активные формы кислорода // *Соросовский образовательный журнал*. - 1999. -№ 1. - С. 2-7.
88. Билалова Л.М., Белоусова К.А. Свободные радикалы и их влияние // 2015. - С. 75.
89. Костикова В.А. и др. Способ получения антиоксидантного растительного экстракта.
90. Рекша В.Э. Антиоксиданты и свободные радикалы // *Декада экологии*. - 2017. -С. 126-129.
91. Bobrov E.G., Cherepanov S.K. *Flora SSSR*. - Moscow: AN SSSR, 1963.
92. Bondarenko O.N. *Genus Silene L.* - Tashkent: Fan, 1971.
93. Pavlov N.V. *Flora Kazakhstan*. - Alma-Ata: Nauka, 1966.
94. Тулеуов Б.И. Технология фитостероидных препаратов. - Караганда: Гласир, 2017. - 112 с.

- 95.** Кожанова А.М. и др. Микроскопическое строение *Silene wolgensis* // Фармация Казахстана. - 2020. - № 1. - С. 40-44.
- 96.** Temirgazyev B.S. et al. Hydroxyecdysone complexes with cyclodextrins // Steroids. - 2018.
- 97.** Яшин Я.И. и др. Природные антиоксиданты. - М.: Транслит, 2009. - 212 с.
- 98.** Будников Г.К., Зиятдинова Г.К. Антиоксиданты в аналитической химии // Журнал аналитической химии. - 2005. - Т. 60. - № 7. - С. 678-691.
- 99.** Цюпко Т.Г. и др. Определение антиоксидантов методом FRAP // Аналитика и контроль. - 2011. - № 3.
- 100.** Приходько Е.Л., Воробьёва Е.В. Метод FRAP в анализе антиоксидантов. - 2021.
- 101.** Hensley K., Floyd R.A. Methods in oxidative stress. - Totowa: Humana Press, 2003.
- 102.** Зайцев В.Г. Свободнорадикальные процессы [Электронный ресурс]. - URL: <http://froxi.nm.ru>
- 103.** Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Селецкая В.В., и др. Антиоксиданты // Журнал фундаментальной медицины. - 2016. - № 3.
- 104.** Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Антигипоксические препараты // Экспериментальная фармакология. - 2013. - № 5. - С. 37-47.
- 105.** Roginsky V., Lissi E. Antioxidant activity methods // Food Chemistry.
- 106.** Hager T.J. et al. Antioxidant capacity of blackberry products // J. Agric. Food Chem. - 2008. - Vol. 56. - P. 689-695.
- 107.** Макарова Н.В., Зюзина А.В. Метод DPPH // Технология пищевых производств. - 2011. - № 3.
- 108.** Balasundram N. et al. Phenolic compounds in plants // Food Chemistry. - 2006. - Vol. 99. - P. 191-203.
- 109.** Gulcin I. et al. Antioxidant activity of *Cornus mas* // Acta Alimentaria. - 2005. - Vol. 34. - P. 193-202.
- 110.** Brand-Williams W. et al. DPPH method // LWT Food Sci. Technol. - 1995. - Vol. 28. - P. 25-30.
- 111.** Jiménez-Aspee F., Theoduloz C., Alba K., Mazzuca M., Schmeda-Hirschmann G. Ecdysteroids antioxidant activity // Molecules. - 2019. - Vol. 24. - P. 4028.
- 112.** Khairullina V. R., Zainullina R. M., Chernykh V. P., Salakhutdinov N. F. Antioxidant activity of 20-hydroxyecdysone conjugates with aromatic aldehydes // Chemistry of Natural Compounds. - 2010. - Vol. 46. - P. 406-410.
- 113.** Biskup I., Golonka I., Gamian A., Sroka Z. Antioxidant activity of phenols // Phytotherapy Research. - 2006. - Vol. 20. - P. 444-447.
- 114.** Ageeva A. A., Kirilenko A. G., Prohorov A. M., Ryabova A. V., et al. New insights into the antioxidant and radical scavenging properties of glycyrrhizin // Antioxidants. - 2022. - Vol. 11. - P. 1591.

115. El-Far S. W., Abdelkader D. H., Abdel-Motal S. M., et al. Antioxidant and antimicrobial activities of glycyrrhizin and 18 β -glycyrrhetinic acid // *Journal of HerbMed Pharmacology*. - 2024. - Vol. 13. - P. 25-34.
116. Gupta V. K., Fatima A., Faridi U., Negi A. S., et al. Free radical scavenging and antioxidant activities of *Glycyrrhiza glabra* extracts // *Journal of Natural Remedies*. - 2008. - Vol. 8. - P. 156-161.
117. Jo Y. J., Nam B., Lee J. H., Lee K. G. Antioxidant activity of β -cyclodextrin inclusion complexes containing trans-cinnamaldehyde // *Food Chemistry*. - 2021. - Vol. 340.
118. Ferreira F. R., Pinto L. A. A., Oliveira J. V. Antioxidant activity of mangiferin inclusion complexes with β -cyclodextrin // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. - 2013. - Vol. 77. - P. 261-270.
119. Wang H., Li P., Ding X., Xu X. Inclusion complexes of lycopene with β -cyclodextrin: Preparation, characterization and antioxidant activity // *Food Chemistry*. - 2019. - Vol. 308. - P. 125661.
120. Liu L., Zhang J., Tan X., Gan L., et al. Study and characterization of the antioxidant activity of the inclusion complex of apigenin with β -cyclodextrin // *Carbohydrate Polymers*. - 2016. - Vol. 136. - P. 260-269.
121. Jafri S. A. A., Rehman S., Ahmad I., Dar P. A., et al. Evaluation of phytochemical composition and antioxidant potential using DPPH and FRAP assays // *J. King Saud Univ*. - 2022. - Vol. 34, №3. - P. 101883.
122. Tang P. L., Low L. E., Tan L. T. H., et al. Assessment of antioxidant capacity of enzymatically hydrolyzed extracts using DPPH and FRAP assays // *Food Bioscience*. - 2021. - Vol. 44. - P. 101326.
123. Slama K., Koudela K., Tenora J., Mathová A. Insect hormones in vertebrates: anabolic effects of 20-hydroxyecdysone in Japanese quail // *Experientia*. - 1996. - Vol. 52. - P. 702-706.
124. Lafont R., Dinan L. Ecdysteroids in mammals // *J. Insect Science*. - 2003.
125. Seidlova-Wuttke D. et al. Metabolic effects of ecdysone // *J. Steroid Biochem*. - 2010.
126. Hu J., Zhao T.Z., Chu W.H., et al. Protective effects of ecdysone // *J. Cell Biochem*. - 2010.
127. Bathori M. et al. Pharmacology of ecdysteroids // *Curr. Med. Chem*. - 2000.
128. Harman D. Free radical theory of aging // *J. Gerontol*. - 1957.
129. Beckman K.B., Ames B.N. Free radical aging theory // *Physiol. Rev*. - 1998.
130. Wahab S. et al. *Glycyrrhiza glabra* overview // *Pharmaceutical Biology*. - 2013.
131. van Rossum T.G.J. et al. Glycyrrhizin clinical studies // *Pharmacology & Therapeutics*. - 1998.
132. Kroes B.H. et al. Licorice antioxidant activity // *Planta Medica*. - 1997.
133. Loftsson T., Duchêne D. Cyclodextrins in pharmacy // *Int. J. Pharmaceutics*. - 2007.

- 134.** Uekama K., Hirayama F., Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems // Chem. Rev. - 1998.
- 135.** Stella V.J., He Q. Cyclodextrins as solubilizers // Adv. Drug Deliv. Rev. - 2008.
- 136.** Craig D.Q.M. Drug release from polymers // Int. J. Pharm. - 2002.
- 137.** Vasconcelos T. et al. Solid dispersions in drug delivery // Drug Discovery Today. - 2007.
- 138.** Polovinkin V.V., Zubarev A.L. Polymer drug delivery systems // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2014.
- 139.** Reznick A.Z. et al. Aging muscle biochemistry // Experimental Gerontology. - 2002.

ҚОСЫМШАЛАР

Қосымша А

«Утверждаю»
Проректор
НАО «Медицинский университет Астана»
Шульгау З.Т.
« _____ »


АКТ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ 20 - ГИДРОКСИЭКДИЗОНА И 2 - ДЕЗОКСИЭКДИЗОНА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Целью работы являлось исследование антиоксидантной активности 20 - гидроксизекдизона (20E), 2 - дезоксизекдизона (2DE), а также их производных, полученных в виде:

- комплекс включения кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона с β - циклодекстрином (IC-20E- β CD-Oxy);
- механокомпозит на основе динатриевой соли глицерризиновой кислоты и кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона (МК-20E-Na/GA-Oxy);
- механопроизводное на основе поливинилпирролидона и кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона (20E-PVP-Oxy);
- механокомпозит на основе динатриевой соли глицерризиновой кислоты и ацетат производного 2 - дезоксизекдизона (МК-2DE-Na/GA-Oxy);
- механопроизводное на основе поливинилпирролидона и ацетат производного 2 - дезоксизекдизона (2DE-PVP-Oxy).

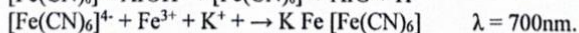
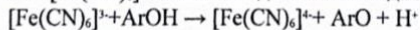
Исследование антиоксидантной активности проводилось с использованием метода FRAP.

1. Определение железо-восстанавливающего потенциала FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power assay).

Оценка железо-восстанавливающей активности исследуемых образцов методом FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) основана на способности веществ восстанавливать ионы Fe^{3+} до Fe^{2+} . В ходе анализа калий феррицианид ($K_3[Fe(CN)_6]$) в присутствии соединений с восстановительными свойствами восстанавливается до калия гексаферроцианида ($K_4[Fe(CN)_6]$). Образовавшийся продукт далее взаимодействует с ионами железа, что приводит к формированию комплекса синего цвета. Интенсивность окраски прямо пропорциональна восстановительной способности исследуемого вещества. Контроль содержания ионов Fe^{2+} и процессов окисления имеет важное значение для оценки и поддержания антиоксидантного статуса организма.

Контроль содержания ионов Fe^{2+} и интенсивности процессов окисления, которая является одной из необходимых мер по обеспечению и поддержанию антиоксидантного статуса организма определяли методом определения железо-восстанавливающего потенциала FRAP *in vitro*.

В основу FRAP метода положено использование индикаторной, системы $Fe^{3+}/[Fe(CN)_6]^{4-}$. Механизм данного метода можно представить следующим образом:



К 1 мл исследуемых экстрактов в диапазоне концентраций 0,25-1 мг/мл добавляется 2,5 мл фосфатного буфера (0,2М, pH 6,6) и 2,5 мл 1% раствора гексацианоферрата (III) калия. Реакционная смесь инкубируется в течение 25 минут при температуре 50°C, реакция останавливается добавлением 2,5 мл 10% раствора трихлоруксусной кислоты. Смесь центрифугируют 3 минуты (1,5 оборотов/мин). Верхний слой объемом 2,5 мл смешивается с 2,5 мл дистиллированной воды и 0,5 мл 0,1 % $FeCl_3$. Измерение оптической плотности

производится при $\lambda = 700\text{nm}$. Полученные данные отражены на таблице 1 и рисунках 1,2 в которой представлены концентрационные зависимости значений оптической плотности для исследуемых веществ - стандарта аскорбиновая кислота (АК).

Таблица 1. Оптическая плотность растворов исследуемых веществ при различных концентрациях. ААЕ - ascorbic acid equivalents (AAE)/ml

№	Название	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл	0,75 мг/мл	1 мг/мл
1	20E	0,0647±0,0044	0,0694±0,0144	0,0539±0,0037	0,1387±0,0798
2	2DE	3,7939±0,4247	3,8082±0,2636	3,5156±0,4761	3,8673±0,2747
3	IC-20E-βCD-Oxy	2,4642±0,3834	2,9591±0,3070	2,8524±0,5202	2,8291±0,1243
4	MK-20E-Na/GA-Oxy	3,8024±0,4082	3,9391±0,3900	3,8412±0,1574	3,8326±0,3007
5	20E-PVP-Oxy	3,8400±0,4822	3,4820±0,6538	3,4251±0,5165	3,9874±0,8247
6	MK-2DE-Na/GA-Oxy	3,3412±0,2189	3,2363±0,1484	3,4474±0,4057	3,4428±0,1167
7	2DE-PVP-Oxy	2,9679±0,3230	3,5094±0,2824	3,5289±0,4829	3,0586±0,4282
8	АК	1,925±0,05	2,284±0,06	2,257±0,06	2,316±0,07

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженной дозозависимой зависимости: с увеличением концентрации исследуемых соединений наблюдается рост их восстановительного потенциала, что подтверждается увеличением значений оптической плотности. Измерения проводили в трёхкратной повторности ($n = 3$). Статистическую обработку данных осуществляли с расчётом средних значений и стандартных отклонений. В качестве стандартного вещества использовали аскорбиновую кислоту, которая продемонстрировала высокий уровень антиоксидантной активности.

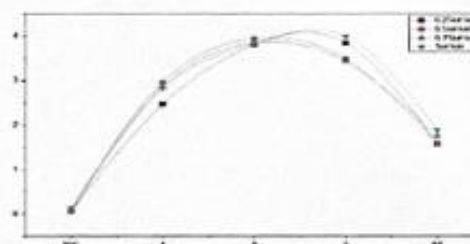


Рисунок 1. Сравнительная оценка антиоксидантной активности 20-гидроксиэйдизона производных по эквиваленту аскорбиновой кислоты, где 20E; 1 - IC-20E-βCD-Oxy; 2 - МК-20E-Na/GA-Oxy; 3 - 20E-PVP-Oxy; АК.

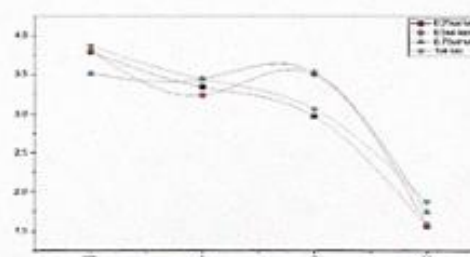


Рисунок 2. Сравнительная оценка антиоксидантной активности 2-дезоксидизона производных по эквиваленту аскорбиновой кислоты, где 2-ДЕ; 1 - МК-2DE-Na/GA-Oxy; 2 - 20DE-PVP-Oxy; АК.

На основании выполненных опытов сделан вывод:

На основании проведённых исследований и результатов, полученных методом FRAP, установлено, что 20-гидроксиэкдизон, 2-дезоксизэкдизон и их производные обладают выраженной антиоксидантной активностью *in vitro*. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования модифицированных форм для дальнейших фармакологических исследований.

Зав.кафедрой общей и
биологической химии, к.х.н., доцент



Сапиева А.О.

к.х.н., доцент кафедры общей и
биологической химии



Зейнульдина А.С.

Магистрант 2 курса по
ОП «Фармация»



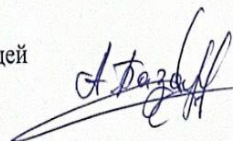
Берікбай Т.

Магистрант 2 курса по
ОП «Фармация»



Амангельдыкызы Ж.

Ст. преподаватель кафедры общей
и биологической химии



Базарханқызы А.

«Утверждаю»
Проректор
НАО «Медицинский университет Астана»
Шульбау З.Т.
« _____ » _____ 20__ г.



АКТ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ 20 -ГИДРОКСИЭКДИЗОНА И 2 - ДЕЗОКСИЭКДИЗОНА И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Целью работы являлось исследование антирадикальной активности 20 - гидроксизекдизона (20Е), 2 - дезоксизекдизона (2ДЕ), а также их производных, полученных в виде:

- комплекс включения кетоксим производного 20 -гидроксизекдизона с β - циклодекстрином (IC-20Е- β CD-Оху);
- механокомпозит на основе динатриевой соли глицерризиновой кислоты и кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона (МК-20Е-Na/GA-Оху);
- механопроизводное на основе поливинилпирролидона и кетоксим производного 20 - гидроксизекдизона (20Е-PVP-Оху);
- механокомпозит на основе динатриевой соли глицерризиновой кислоты и ацетат производного 2 - дезоксизекдизона (МК-2ДЕ-Na/GA-Оху);
- механопроизводное на основе поливинилпирролидона и ацетат производного 2 - дезоксизекдизона (2ДЕ-PVP-Оху).

Оценку антирадикальной активности проводили с использованием метода DPPH.

Ингибирование DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил) радикала анализируемыми веществами.

Аликвоту исследуемого образца, в диапазоне концентраций 0,25-1 мг/мл, (0,1 мл) добавляли к 3 мл 6×10^{-5} М этанольного раствора радикала. После интенсивного перемешивания растворы оставлялись в темноте на 30 минут. Изменение оптической плотности регистрировали при $\lambda=520$ нм. (Стандарт - Бутилгидроксианизол (БНА)). Значения антирадикальной активности определяли по формуле:

$$APA(\%) = A_0 - A / A_0 \cdot 100.$$

Таблица 1. Зависимость АОА (%) от концентрации растворов.

№	Название	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл	0,75 мг/мл	1 мг/мл
1	20Е	66,00	70,30	73,76	79,14
2	2ДЕ	73,55	78,78	80,96	82,07
3	IC-20Е- β CD-Оху	95,94	95,75	94,42	94,66
4	МК-20Е-Na/GA-Оху	95,57	95,21	94,95	95,27
5	20Е-PVP-Оху	95,22	95,78	95,75	95,56
6	МК-2ДЕ-Na/GA-Оху	94,91	95,14	95,07	94,87
7	2ДЕ-PVP-Оху	94,87	94,96	95,09	95,26
8	БНА	83,7	81,3	80,9	80,7

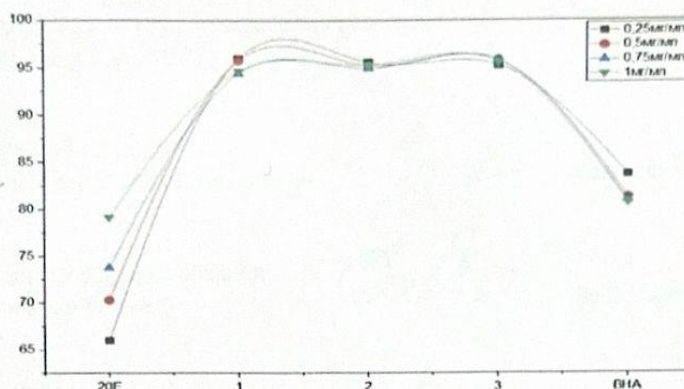


Рисунок 1. Сравнительная оценка антирадикальной активности 20-гидроксиэкидизона и их производных по эквиваленту ВНА, где 20Е; 1 - IC-20Е-βCD-Оху; 2 - МК-20Е-Na/GA-Оху; 3 - 20Е-PVP-Оху; ВНА.

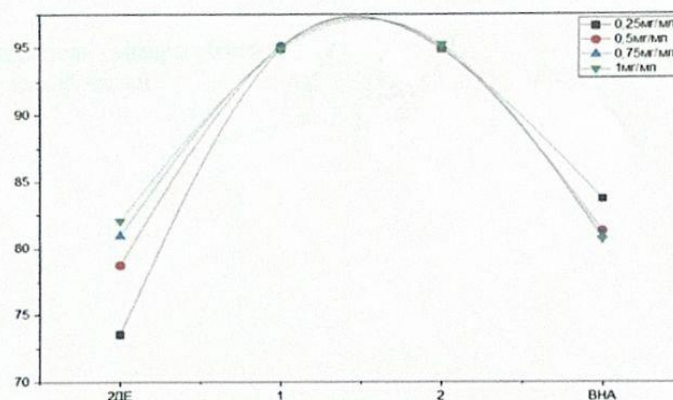


Рисунок 2. Сравнительная оценка антирадикальной активности 2-дезоксизекдизона и их производных по эквиваленту ВНА, где 2-ДЕ; 1 - МК-2ДЕ-Na/GA-Оху; 2 - 20ДЕ-PVP-Оху; ВНА.

Проведённый анализ показал, что все исследуемые соединения обладают антирадикальной активностью в различной степени, что подтверждается снижением оптической плотности раствора DPPH в их присутствии. Наибольшая антирадикальная активность была характерна для механокомпозитов и комплексов включения производных 20-гидроксиэкидизона и 2-дезоксизекдизона с β-циклодекстрином, динатриевой солью глицирризиновой кислоты и поливинилпирролидоном. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение антирадикальной активности может быть обусловлено улучшением растворимости и биодоступности исследуемых соединений, а также усилением их антиоксидантного потенциала вследствие химической модификации. В то же время исходные формы 20Е и 2ДЕ продемонстрировали сравнительно низкую антирадикальную активность, что, вероятно, связано с их ограниченной растворимостью и меньшей способностью к взаимодействию с радикалом DPPH.

На основании выполненных опытов сделан вывод:

По результатам DPPH-анализа установлено, что все исследуемые производные, за исключением исходных форм 20-гидроксиэкидизона и 2-дезоксизекдизона, проявляют

выраженную антирадикальную активность, превосходящую активность эталонного вещества — бутилгидроксанизола (ВНА).

Зав.кафедрой общей и
биологической химии, к.х.н., доцент



Сапиева А.О.

к.х.н., доцент кафедры общей и
биологической химии



Зейнульдина А.С.

Магистрант 2 курса по
ОП «Фармация»



Берікбай Т.

Магистрант 2 курса по
ОП «Фармация»



Амангельдыкызы Ж.

Ст. преподаватель кафедры общей
и биологической химии



Базарханкызы А.